

ntog

2019

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

25 jaar Wim Schellekens Stichting

- Paradigmashift in voortplantingsgeneeskunde
 - Richten op de vaginale baring achterhaald principe
 - Klinisch onderzoek: krabben waar het niet jeukt
 - Het werk verandert
 - GIS-echo voorafgaand aan IVF of ICSI bij vrouwen met endometriose
 - Organoiden platform voor ovariumcarcinoom
 - Onevenwichtige transfusie bij tweelingzwangerschappen
 - Verloopt RhD-immunisatie ernstiger in volgende zwangerschap?
 - Lunchen met Louis Schellekens
- en meer*

Colofon

REDACTIE

V. Mijatovic, hoofdredacteur (mijatovic@ntog.nl)
 W.M. Ankum, voorzitter deelredactie gynaecologie
 W. Ganzevoort, voorzitter deelredactie perinatologie
 S.J. Tanahatou, voorzitter deelredactie vpg
 B.B. van Rijn, redacteur perinatologie
 F. Vernooij, rubrieksredacteur NOBT-BOBT
 R. van de Laar, rubrieksredacteur NOBT-BOBT
 B. Groen, namens VAGO
 J. van 't Hooft, redacteur Crown Initiative
 A.A. de Ruigh, rubrieksredacteur UNO
 A.W. Kastelein, rubrieksredacteur UNO
 M.J. Janssen, illustrator
 A.C.M. Louwes, communicatieadviseur NVOG

LEDEN DEELREDACTIES

J.W.M. Aarts, gynaecoloog
 E.A. Boss, rubrieksredacteur NOBT
 J.J. Duvekot, perinatoloog
 O.W.H. van der Heijden, perinatoloog
 K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus
 L.L. van Loendersloot, voortplantingsgeneeskundige
 A.L. Metz-Berends, voortplantingsgeneeskundige
 M.H. Mochtar, voortplantingsgeneeskundige
 A.C.J. Ravelli, epidemioloog
 W.B. de Vries, kinderarts-neonataloge
 Ph.Th.M. Weijnenborg, gynaecoloog

UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

GAW ontwerp+communicatie b.v.
 Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen
 mw. Judica Velema (bureauredactie)
 Jelle de Gruyter (eindredactie & productie)
 0317 425880 | redactie@ntog.nl | www.ntog.nl

ABONNEMENTEN (prijzen per jaar en incl. 9% btw)

Standaard € 201,-. Studenten € 88,00. Klinisch verpleegkundigen, lid van de NVOG € 88,00. Buitenland € 305,-. Studenten buitenland € 155,-.
 Abonnementen lopen per jaar van 1 januari t/m 31 december.
 Aanmelden en opzeggen van abonnementen en adreswijzigingen s.v.p. doorgeven aan de uitgever.

ADVERTENTIES

Brickx, Kranenburgweg 144, 2583 ER Den Haag,
 070 3228437 | www.brickx.nl
 dhr. E.J. Velema | 06 4629 1428 | eelcojan@brickx.nl

OPLAGE, VERSCHIJNING & VOLGENDE EDITIE

1850 ex., 8 x per jaar.
 NTOG vol.132#6 verschijnt 5 oktober 2019.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, digitaal noch analoog, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.
 Redactie en uitgever verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; uitgever en auteurs kunnen evenwel op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Redactie en uitgever aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.ntog.nl

BEELD OMSLAG

Wim Schellekens (foto archief Louis Schellekens)
 Symposium Schellekensstichting (foto Jacques Maas)

ISSN 0921-4011

Inhoud

- Editorial themakatern 25 jaar Wim Schellekens Stichting**
- 212 **25 jaar Wim Schellekens Stichting**
 prof. dr. D.D.M. Braat *voorzitter Wetenschappelijke Raad Wim Schellekens Stichting*
- NVOG-bestuur**
- 213 **Een sterker NVOG-huis**
 dr. B.W.J. Hellebrekers *bestuurslid NVOG*
- Pregnant**
- 215 **Wat gebeurt er in de praktijk? ADHD, methylfenidaat en zwangerschap**
 Saskia Vorstenbosch MSc, Benedikte-Noël Cuppers-Maarschalkerweerd
- Kort Nieuws**
- 216 **8e VPG-Pijlerdag | Rapport Zorgevaluatie en Gepast Gebruik overhandigd aan minister | Owee | Reactie staatssecretaris op verkenning | Save the date: 26-9-2019 Schellekenssymposium! | Vacature Koepel Kwaliteit | Marc-Jan Jansen**
- Ingezonden**
- 218 **Reactie op bestuurscolumn 'De NVOG zoekt het hogerop' | Reactie op prof. mr. J.H. Hubben 'Verloskundige hulp buiten richtlijnen...'**
- Themakatern 25 jaar Wim Schellekens Stichting**
- 221 **Symposium t.g.v. 25 jaar Wim Schellekens Stichting**
 dr. Annemijn Aarts, dr. Raffi van de Laar, dr. Olivier van der Heijden *redactie*
- 222 **Paradigmashift in voortplantingsgeneeskunde**
 dr C.J.C.M. Hamilton
- 223 **'Wij zijn gericht op de vaginale baring' achterhaald principe**
 prof. dr. Jan G. Nijhuis
- 224 **Klinisch onderzoek: krabben waar het niet jeukt**
 prof. dr. J.L.H. Evers
- 225 **Het werk verandert**
 prof. dr. W. van Rhenen
- 226 **GIS-echo (uterine bathing) voorafgaand aan IVF- of ICSI-behandeling bij vrouwen met endometriose**
 drs. M.C.I. Lier, drs. A.M.F. Schreurs, drs. H. Özcan *et al.*
- 227 **Organoïden (3D-cellijnen) platform voor ovariumcarcinoom toont intra- en interpatiënt heterogeniteit**
 dr. O. Kopper, drs. C.J. de Witte, K. Löhmußaar *et al.*
- 229 **Onevenwichtige transfusie bij monochoriale tweelingzwangerschappen**
 L.S.A. Tollenaar MSc, prof. dr. E. Lopriore, prof. dr. D. Oepkes *et al.*
- 231 **Verloopt RhD-immunisatie inderdaad ernstiger in een volgende zwangerschap?**
 C. Zwiers MD PhD, Y.M. Slootweg MSc, J.M. Koelewijn PhD *et al.*
- 232 **Lunchen met Louis Schellekens, gynaecoloog en mecenas**
 Mieke Kerkhof
- Oorspronkelijke artikelen**
- 238 **Zorgt protocol inleiden bij macrosomie voor reductie perinatale morbiditeit?**
 A.P.B. Wijering MSc, L.C.M van Egeraat MSc en dr. J. Langenveld
- 244 **Pelviene cyste bij syndroom van Marfan**
 J.W.C. Kolenburg en drs. P.H.N.M. Kampschöer
- Boekbespreking**
- 247 **Vulvopathologie**
 dr. Philomeen Weijnenborg
- Column Mieke Kerkhof**
- 250 **'Zeg, hoe lang ga je eigenlijk nog door?'**
- Hora Est**
- 251 **Cardiovascular health in pregnancy and beyond**
 dr. Laura Benschop
- Focus op historie**
- 252 **Vrouwenziekten in de renaissance**
 prof. em. dr. Paul Defoort
- Buitenlandstage**
- 254 **Wetenschappelijk onderzoek doen in de verloskamers van Windhoek**
 drs. S. Heemelaar
- Update Nederlands Onderzoek**
- 256 **Meedoen aan (consortium-) onderzoek: wat komt daar bij kijken? Deel 3.**
 drs. Annemijn de Ruigh en drs. Arnoud Kastelein *redactie*
- NOBT - BOBT**
- 258 **Effect van HPV-vaccinatie | Lymfadenectomie bij hoogstadiumovariumcarcinoom | Antibiotica na kunstverlossing? | Nachtdienst en zwangerschapsuitkomst**
 dr. Floor Vernooij en dr. Raffi van de Laar *redactie*



25 jaar Wim Schellekens Stichting

prof. dr. D.D.M. Braat *voorzitter Wetenschappelijke Raad Wim Schellekens Stichting.*

Op 13 juni 2019 vierden we het 25-jarig jubileum van de Wim Schellekens Stichting met een prachtig symposium in het Medisch Centrum Haaglanden in Den Haag. In dit ziekenhuis, destijds genaamd Johannes de Deo Ziekenhuis, startte Wim in 1917 zijn carrière als assistent-chirurg, koos al snel voor het vak gynaecologie en bleef hier tot 1956 werken.

Wim heeft veel gynaecologen opgeleid, waaronder zijn zoon, Louis.

Louis Schellekens, oud-voorzitter van de NVOG, werkte als gynaecoloog in het De Wever Ziekenhuis in Heerlen, twee keer onderbroken voor een periode in het Sint Radboudziekenhuis. Louis was volgens zijn vele oud-assistenten een 'supergoede' opleider en motivator, had veel parate kennis, kon met iedereen goed overweg en stelde het professionele belang altijd voorop. Ik herinner me nog goed mijn eerste kennismaking met Louis, ergens midden jaren 80, toen ik hem, als beginnend assistent in opleiding, in de VU bezocht in het kader van mijn promotieonderzoek naar het voorkomen van meerlingzwangerschappen na de GnRH-pomp. In Heerlen was een vierlingzwangerschap ontstaan na behandeling met pulsatieel GnRH, en wij discussieerden over het belang van goed wetenschappelijk onderzoek.

De volledige geschiedenis van Wim en Louis, opgetekend door Mieke Kerkhof tijdens een uitgebreid bezoek aan Louis, werd tijdens het symposium vertolkt.

Louis richtte in 1982 ter nagedachtenis van zijn vader en leermeester de *Wim Schellekens Stichting* op. Het doel was het bevorderen van kennis en het stimuleren van onderzoek op het gebied van verloskunde, gynaecologie en

voortplanting. Door de Wim Schellekens Stichting werden symposia (in Medisch Centrum Haaglanden) georganiseerd en subsidies verleend voor wetenschappelijk onderzoek. Sinds 2000 sponsort de stichting één keer per jaar de komst van een gasthoogleraar alternerend naar Maastricht of Nijmegen. Sinds 2018 wordt tijdens de pijlerdag de *Louis Schellekens trofee* en een geldbedrag van 1000 euro uitgereikt voor het beste proefschrift van de afgelopen twee jaar dat in het betreffende aandachtgebied is verschenen.

Hoe ons vak verander(d)t was de titel van het symposium. En dat er veel is veranderd, werd 's ochtends duidelijk in de presentaties van een aantal oud-leden van de *Wetenschappelijke Raad*.

Carl Hamilton blikte terug op de diagnostiek en het onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde en het ontstaan van prognostische modellen. Op een overtuigende manier liet hij het belang van deze prognostische modellen zien. **Jan Nijhuis** wist op indringende wijze duidelijk te maken dat het terugdringen van de perinatale sterfte bij à terme zwangerschappen beter moet en kan. Ten slotte werd door **Hans Evers** – als voormalig hoofdredacteur van *Human Reproduction* – fraai geïllustreerd hoe moeilijk het kan zijn om nieuwe behandelingen die in kleine studies lijken te werken en later, in grotere, betere studies niet, weer van tafel te krijgen.

Door de *Wetenschappelijke Raad* was een oproep gedaan aan jonge onderzoekers om een *abstract* in te dienen. Er werden drie *abstracts* geselecteerd voor een presentatie:

Anneke Schreurs *Uterine Bathing prior to IVF- or ICSI- treatment in patients*

with endometriosis, a randomized controlled trial (TUBIE trial);

Chris de Witte *An organoid platform for ovarian cancer captures intra- and interpatient heterogeneity;*

Carolien Zwiers *Does disease severity always increase in subsequent pregnancies with D immunization.*

Nadat deze jonge onderzoekers hun prachtige voordrachten hadden gehouden, werd door alle 90 aanwezigen (aios, gynaecologen, onderzoekers en andere belangstellenden) gestemd, en werd de (geld)prijs voor de beste presentatie uitgereikt aan **Chris de Witte**.

Het middag programma werd geopend door een mooie voordracht van **Lisanne Tollenaar**, getiteld *Bloedlink in de uterus*.

Omdat niet alleen ons vak verandert, maar ook de wereld om ons heen, en we steeds vaker worden geconfronteerd met collega-gynaecologen en aios die *burn-out* raken, hadden we **Willem van Rhenen** uitgenodigd om ons uit te leggen dat we niet te veel werken, maar vooral te weinig opladen. Op inspirerende, enthousiasmerende wijze gaf hij ons tips aan de hand van vele voorbeelden vanuit zijn achtergrond als bedrijfsarts, hoogleraar *Engagement & Productivity* (Nijenrode) en *Chief Health Officer* bij Arbo Unie.

Ten slotte blikte Mieke Kerkhof, in een presentatie op haar eigen bekende humoristische wijze terug op haar 'Lunch met Louis'.

In de speciale katern(p.221-237) van dit NTOG kunt u al deze bijdragen aan het jubileumsymposium van de Wim Schellekens Stichting lezen.



Door samenwerking pijlervoorzitter en NVOG-bestuur Een sterker NVOG-huis

dr. B.W.J. Hellebrekers *bestuurslid NVOG*

De organisatiestructuur van de NVOG met een bestuur, bureau, pijlers, koepels en BBC, heeft zich de afgelopen jaren gestaag doorontwikkeld en staat inmiddels als een huis waarbij er ook het nodige is veranderd in de dynamiek van de samenwerking tussen NVOG-bestuur en pijlers en koepels. De ondersteuning is geprofessionaliseerd en er is recent vacatie ingesteld voor de voorzitters van pijlers en koepels.

Het NVOG-bestuur zet ook in op een intensievere samenwerking en een 'stevigere' rol van voorzitters van pijlers en koepels bij het uitdragen van onze speerpunten en bereiken van doelstellingen maar ook op het activeren van leden, creëren van samenhang en bevorderen van communicatie binnen de vereniging. Een mooi voorbeeld van deze 'stevigere' rol is de samenwerking tussen NVOG-bestuur en de pijlervoorzitter VPG waarbij de problematiek rond Kunstmatige Inseminatie met Donorzaad (KID) een goede testcase bleek te zijn voor deze 'vernieuwde' samenwerking.

Voor wie het allemaal gemist heeft: het viel de kleinste verzekeraar van Nederland (ENO) bij controles op dat er meer KID-behandelingen werden gedeclareerd, waarschijnlijk als gevolg van een toename bij lesbische en alleenstaande vrouwen. ENO ging verhaal halen bij het Zorginstituut Nederland (ZiN) met de vraag 'moet dit wel vergoed worden vanuit het basispakket?' Het antwoord van het ZiN was een kort en bondig 'nee', er moet sprake zijn van een stoornis in de vruchtbaarheid wil het verzekerde zorg zijn. Dit terwijl de afgelopen decennia KID bij alleen-

staande en lesbische vrouwen gewoon vergoed werd vanuit het basispakket. Toen er uiteindelijk gedreigd werd met controles door meerdere verzekeraars werd er door de pijler contact gezocht met het NVOG-bestuur. Contact van het bestuur met ENO leverde niets op en contact met het ZiN leerde ons dat we bij VWS moesten zijn. Blijkbaar is er een wetswijziging nodig om het wel in het basispakket op te kunnen nemen en daarvoor zijn VWS en de politiek aan zet. September 2018 werd er juridisch advies ingewonnen bij de Federatie Medisch Specialisten (FMS) en volgde er een uitgebreide brief van de NVOG aan het ministerie van VWS met alle argumenten waarom KID toch echt in het basispakket zou moeten zitten. Belangrijke argumenten waren die van rechtsongelijkheid, want KID bij een heteroseksuele vrouw, waarvan de man bijvoorbeeld slecht zaad heeft, wordt wel vergoed. Daarnaast maakte de NVOG zich met name zorgen over de toegankelijkheid en veiligheid van

zorg die hiermee in het geding zou komen. In oktober volgde er een afspraak bij VWS waarbij duidelijk werd dat het kabinet echt geen mogelijkheden zag. Het zat, zit en komt simpelweg niet in het basispakket. De maanden hierna werden er intensief gesprekken gevoerd met VWS, individuele verzekeraars, Zorgverzekeraars Nederland (ZN), de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), betrokken klinieken en behandelaars, en het ZiN. Helaas leidden al deze gesprekken niet tot het gewenste resultaat en in februari 2019 liet minister Bruins weten dat zorgverzekeraars KID niet hoeven te vergoeden voor alleenstaande of lesbische vrouwen omdat een stoornis in de vruchtbaarheid ontbreekt. Er bleven nu twee mogelijkheden over om KID voor deze indicatie toch te financieren: alsnog opname in het basispakket of financiering met een VWS-subsidie-regeling. Voor het eerste is een wetswijziging nodig en dat betekent een traject van meerdere jaren waarvoor



V.l.n.r. Sara Coster (Meer dan Gewenst), Astrid Oosenbrug (COC Nederland), Lilianne Ploumen (Kamerlid PvdA), Corinne Ellemeet (Kamerlid GroenLinks), Lente de Vries (Bam-mam), Annemiek Nap (NVOG), Anna Krijns. foto Rik Spier

de politieke wil op dit moment ontbreekt. Dit werd daarom door de betrokken partijen als weinig kansrijk gezien. Maar ook voor de tweede optie is er politieke wil nodig. De NVOG deed vervolgens dan ook een beroep op de politiek om dit te realiseren en riep daarbij ook betrokken patiënten en belangenverenigingen op om zich te laten horen.

Hierna ontstaat in korte tijd een waar pandemonium waarbij regie houden betekent het dagelijks verwerken van vele mails, telefoontjes en *WhatsApps*. Inmiddels heeft de pijler VPG met Annemiek Nap een nieuwe voorzitter en die parachuteert zichzelf in de rol die het NVOG-bestuur voor ogen had bij de veranderende dynamiek tussen bestuur en pijlervoorzitter. Er is vele malen per week contact en met een grote slagvaardigheid worden lijnen uitgezet en eerste doelen behaald. Door de pijler wordt een alliantie opgezet met *COC Nederland* en *Stichting Meer dan Gewenst*, en de door die laatste partij gestarte en door de NVOG gesteunde petitie wordt binnen een aantal weken bijna 100.000 keer getekend. In maart schittert het NVOG-logo op een gezamenlijk spandoek met de andere partijen van de alliantie op de Internationale Vrouwendag op de Dam in Amsterdam en volgt er een tweede ronde media in geschreven pers en op tv. Een onmisbare factor wordt ook Aukje Ravensbergen, public affairs adviseur van de FMS, die gevraagd en ongevraagd adviseert bij persmomenten, lobbywerk en schrijfwerk. Er worden politieke partijen bezocht (VVD, CDA en D66) en andere partijen worden gebeld en aangeschreven. Inmiddels komt ook het rapport van hoogleraar rechtssociologie Ashley Terlouw, van de Radboud Universiteit, gereed. Zij is door de NVOG, COC Nederland en Stichting Meer dan Gewenst gevraagd een onafhankelijk advies uit te brengen over de gang van zaken rondom de vergoeding van vruchtbaarheidsbehandelingen. Haar conclusies zijn niet mals. Heteroseksuele vrouwen enerzijds en alleenstaande en lesbische vrouwen anderzijds zijn volgens haar aan te merken als gelijke gevallen. In alle gevallen is er immers

sprake van behoefte aan die behandeling omdat het niet goed mogelijk is om op andere wijze aan gezond en veilig sperma te komen, zonder dat de vrouw (zelf) een vruchtbaarheidsprobleem heeft. Het niet vergoeden van deze vruchtbaarheidsbehandeling aan alleenstaande en lesbische vrouwen levert indirect onderscheid op waarvoor vooralsnog geen afdoende objectieve rechtvaardiging is gegeven en dat is verboden. Natuurlijk wordt hierop een gang naar de rechter overwogen maar gezien het standpunt van de minister en het ZIN, en het ontbreken van een politieke meerderheid leek dit op dat moment geen reële exercitie. Daarnaast gaven COC en MdG aan, op dat moment een gang naar de rechter niet te ambiëren omdat zij hun hoop hebben gevestigd op een goede subsidieregeling.

In maart volgt na alle ophef het eerste goede nieuws. Minister Bruins treft een voorlopige maatregel met een tijdelijke overgangsregeling waarbij KID tot 1 januari 2020 vergoed blijft. In april volgt meer goed nieuws als media berichten dat volgens Haagse bronnen KID ook na 2019 vergoed zal blijven. Een maand later verschijnt de voorjaarsnota waarin duidelijk wordt dat de vergoeding van KID zonder medische indicatie vanaf 1 januari 2020 vergoed zal worden via een subsidieregeling van VWS. In een brief van 20 juni laat de minister de Tweede Kamer weten dat hij 'continuïteit in de financiering van de KID-behandeling voor lesbische paren en alleengaande vrouwen wil borgen'. Vervolgens vindt er op 26 juni een algemeen overleg plaats in de Kamer en is het realiseren van de subsidieregeling definitief. De NVOG heeft inmiddels een aantal gesprekken gevoerd met de commissie van VWS die belast is met het vormgeven van de subsidieregeling.

Vallen er al lessen te trekken uit het afgelopen jaar? Jazeker!

De 'stevigere' rol van een pijlervoorzitter in een intensievere samenwerking met NVOG-bestuur heeft absoluut zijn vruchten afgeworpen en is voor herhaling vatbaar.

Een ander inzicht: bouw aan allianties. Van meerdere politieke partijen

hebben we teruggekregen dat ze het heel sterk vonden dat we optrokken met maatschappelijke partijen als COC en Meer dan Gewenst. Benut het potentieel van de federatie en laat je adviseren. Zonder de juristen, woordvoerders en lobbyisten van de federatie hadden we achteraf gezien waarschijnlijk niet altijd dezelfde keuzes gemaakt, heb dus een strategie. De NVOG heeft nadrukkelijk ingezet op veiligheid en toegankelijkheid van KID en is weggebleven van het discriminatievraagstuk en discussies over vergoedingen. En, misschien nog wel de belangrijkste les: hou de achterban betrokken. Het informeren en horen van de leden van de pijler VPG bleek van levensbelang. Ondanks pittige discussies werd het gezamenlijke doel steeds voor ogen gehouden, namelijk veilige en toegankelijke zorg voor alle vrouwen. Hou de achterban dus altijd betrokken om vertrouwen te krijgen en te behouden.

Hebben we nu ons doel bereikt?

Nee, nog niet helemaal, al lijkt er een subsidieregeling te komen waarbij de patiënt zo weinig mogelijk merkt dat er in plaats van een basispakketvergoeding een subsidievergoeding bestaat. De arts zal blijven beslissen welke patiënt een fertiliteitsbelemmerende factor heeft en dus vergoeding moet krijgen via het basispakket, en welke patiënt niet en dus vergoeding moet krijgen uit de subsidie.

Verder willen we niet dat vrouwen bij de subsidieverstrekker geregistreerd staan als alleenstaand of lesbisch en de administratieve last voor de zorgaanbieders moet minimaal zijn.

We zijn er dus nog niet maar hebben in ieder geval eensgezind hetzelfde doel voor ogen!

Wat gebeurt er in de praktijk?

ADHD, methylfenidaat en zwangerschap

Saskia Vorstenbosch MSc projectleider pREGnant, Teratologie Informatie Service Bijwerkingencentrum Lareb
Benedikte-Noël Cuppers-Maarschalkerweerd apotheker, Teratologie Informatie Service Bijwerkingencentrum Lareb

Een zwangere vrouw meldt op het spreekuur dat ze slecht functioneert op haar werk. Dit komt omdat ze gestopt is met haar medicatie voor ADHD toen ze een positieve zwangerschapstest had. Op internet had ze gelezen dat methylfenidaat ontraaden wordt tijdens de zwangerschap. Ze is nu 18 weken zwanger.

Welke keuzes worden gemaakt?

Gegevens uit het landelijk pREGnant-register laten zien dat deze situatie niet uniek is. Van de deelnemers in het register heeft 1% ADHD. Dit komt overeen met de prevalentie tussen 1% en 2% voor ADHD-achtige symptomen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.¹ Van de zwangeren in pREGnant met ADHD rapporteert 70% het gebruik van methylfenidaat. Een derde van hen is gestopt met het gebruik toen de kinderwens ontstond, een derde heeft het gebruik gestaakt tijdens de zwangerschap en een derde is methylfenidaat blijven gebruiken. Stoppen is zowel op eigen initiatief gedaan als op advies van of na overleg met de behandelend arts.

Wat is de praktijk?

De keuzes voor de behandeling van ADHD in de zwangerschap die in de praktijk gemaakt worden, zijn daarmee zeer divers. De *Richtlijn ADHD bij volwassenen* uit 2015 en de recent verschenen GGZ Zorgstandaard ADHD beschrijven dat er geen aanwijzingen zijn voor veiligheidsrisico's bij gebruik van methylfenidaat in de zwangerschap.^{2,3} Desondanks wordt in beide documenten aangestuurd op het, in overleg met een specialist, staken van het gebruik.

Omdat deze vrouw niet goed functioneert zonder medicatie voor haar ADHD, neemt haar arts contact op met de Teratologie Informatie Service (TIS) van Bijwerkingencentrum Lareb. In 2018 ging 1,3% van de alle vragen aan

de TIS over het gebruik van methylfenidaat tijdens de zwangerschap.

Wat is er bekend?

Recentelijk zijn er meerdere studies verschenen naar het gebruik van methylfenidaat in de zwangerschap. Er worden rond de 4500 zwangerschappen beschreven.⁴⁻⁹ In de meeste studies wordt geen hoger risico op aangeboren afwijkingen gezien bij gebruik in het eerste trimester. Er is één studie die mogelijk een licht verhoogd risico op hartafwijkingen laat zien, maar andere studies zien dit niet.

De ruime ervaring met het gebruik van methylfenidaat in het eerste trimester van de zwangerschap is geruststellend. In de studies die nu beschikbaar zijn stoppen de meeste vrouwen echter vroeg in de zwangerschap met de medicatie. Er is nog weinig gedocumenteerde ervaring met het blijven gebruiken van methylfenidaat in de zwangerschap.⁹⁻¹¹ Er zijn in ieder geval geen duidelijke aanwijzingen voor nadelige effecten.

Zijn er alternatieven?

Een alternatieve behandeling van ADHD is dexamfetamine. In studies wordt bij het gebruik van dexamfetamine in het eerste trimester geen hoger risico op aangeboren afwijkingen gezien.^{4-6,14,15} Er is onvoldoende gedocumenteerde ervaring met langdurig gebruik van dexamfetamine in de zwangerschap.^{10,13} In studies met recreatief amfetaminegebruik (vooral methamfetamine) in de zwangerschap wordt een grotere kans op vroeggeboorte, groeivertraging en een laag geboortegewicht gezien. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat bij de groep vrouwen die recreatief amfetamine gebruiken, vaker leefstijlfactoren voorkomen die zelf ook een verhoogd risico op deze uitkomsten geven zoals roken en alcoholgebruik. Bovendien is de ingenomen hoeveelheid bij recrea-

tief gebruik hoger. Het is niet bekend of dexamfetamine bij gebruik als medicatie vergelijkbare effecten kan geven. Wanneer dexamfetamine op het eind van de zwangerschap gebruikt wordt, kunnen er onthoudingsverschijnselen bij de pasgeborene optreden.

Wat nu?

Omdat de zwangere zo slecht functioneert, wil ze graag weer medicatie gebruiken. Herstarten van methylfenidaat, in de laagst effectieve dosering, is een optie. Wel is het raadzaam de bloeddruk van de zwangere in de gaten te houden. En haar aan te melden voor pREGnant, zodat er meer gegevens beschikbaar komen met het gebruik in het tweede en derde trimester.

In de rubriek pREGnant wordt vanuit de Teratologie Informatie Service van het Lareb een onderwerp aangaande medicatie en zwangerschap besproken aan de hand van casuïstiek of actualiteit. Hierbij wordt ook de beschikbare informatie uit het pREGnant-register meegenomen. Contact: tis@lareb.nl

Referenties

1. www.volksgezondheinzorg.info/onderwerp/adhd/cijfers-context/huidige-situatie#node-jaarprevalentie-van-adhd-achtige-symptomen-de-huisartsenpraktijk. Geraadpleegd op 19-06-2019. Gebaseerd op Nivel Zorgregistraties eerste lijn.
2. *Richtlijn ADHD bij volwassenen*. Fase 1 - Diagnostiek en medicamenteuze behandeling. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, 2015.
3. GGZ Standaarden. www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/adhd/individueel-zorgplan-en-behandeling/behandeling-en-begeleiding. Geraadpleegd op 19-06-2019.
4. Poulton AS, Armstrong B, Nanan RK. *Perinatal Outcomes of Women Diagnosed with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Australian Population-Based Cohort Study*. *CNS Drugs*. 2018 Apr;32(4):377-386.
5. Huybrechts KF, Bröms G, Christensen LB et al. *Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and*

- Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium.* JAMA Psychiatry. 2018 Feb 1;75(2):167-175.
6. Anderson KN, Dutton AC, Broussard CS *et al.* 2018 ADHD Medication Use During Pregnancy and Risk for Selected Birth Defects: National Birth Defects Prevention Study, 1998-2011.
 7. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J *et al.* Methylphenidate in Pregnancy: A Multi-center, Prospective, Comparative, Observational Study. J Clin Psychiatry. 2016 Sep;77(9):1176-1181.
 8. Pottegård A, Hallas J, Andersen JT, *et al.* First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. J Clin Psychiatry. 2014 Jan;75(1):e88-93.
 9. Nörby U, Winbladh B, Källén K. Perinatal Outcomes After Treatment With ADHD Medication During Pregnancy. Pediatrics. 2017 Dec;140(6). pii: e20170747
 10. Cohen JM, Hernández-Díaz S, Bateman BT *et al.* Placental Complications Associated With Psychostimulant Use in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2017 Dec;130(6):1192-1201.
 11. Bro SP, Kjaersgaard MI, Parner ET *et al.* Adverse pregnancy outcomes after exposure to methylphenidate or atomoxetine during pregnancy. Clin Epidemiol. 2015 Jan 29;7:139-47.
 12. Haervig KB, Mortensen LH, Hansen AV, *et al.* Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014 May;23(5):526-33
 13. Naeye RL. Maternal use of dextroamphetamine and growth of the fetus. Pharmacology 1983;26(2):117-20.
 14. Milkovich L, van der Berg BJ. Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. 1977. Am J Obs. Gyn. 1977;129(6):637-42.
 15. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Mass: Publishing Sciences Group; 1977. Pag 345-356.

8e VPG-Pijlerdag

Op vrijdag 27 september a.s. vindt de 8e VPG-pijlerdag in Hotel Van der Valk te Utrecht plaats. Het programma wordt 's ochtends verzorgd door de SIG Menopauze en 's middags door de SIG ART. Als SIG Menopauze, oftewel Dutch Menopause Society (DMS), zijn we verheugd te merken dat het onderwerp menopauze meer aandacht krijgt. In deze tijd, waarbij er net zoveel vrouwen boven de 50 als onder de 50 zijn, is gezond ouder worden van groot belang. Voeding en leefstijl spelen daar een belangrijke rol in, maar ook het preventief identificeren van vrouwen met een verhoogd risico (*lifecourse approach*). De multidisciplinariteit die daarbij komt kijken, geeft een verbreding van ons vak en maakt het daarmee nog meer interessant. In Nederland lopen we achter ten opzichte van de landen om ons heen met betrekking tot dit onderwerp. Met het jaarthema van de NVOG: *Menopauze/gezond ouder worden als vrouw*, maken we niet alleen een inhaalslag, maar is de NVOG ook voorloper in het samenwerken met andere disciplines en het implementeren hiervan in de opleiding. De 'geassisteerde voortplanting' is goed bezig. Er is dan ook op deze pijlerdag vanuit de SIG ART een gemeenschappelijk programma met aandacht voor diverse actuele onderwerpen. Steeds weer zoeken we antwoorden op de vraagstukken: hoe goed doen we het, doen we wat we hebben afgesproken,

namelijk op basis van evidentie, wat kan er beter? Voor meer informatie over het programma en de inschrijving zie het besloten ledengedeelte van de NVOG-website. Bron: NVOG

Rapportage Zorgevaluatie en Gepast Gebruik overhandigd aan minister

Op 21 juni 2019 is de rapportage Zorgevaluatie en Gepast Gebruik overhandigd aan minister Bruins voor Medische zorg. De rapportage brengt verslag uit van de kwartiermakersfase van het programma. Hierin hebben alle partijen in de zorg (zorgverleners, -aanbieders, -verzekeraars, patiënten en overheid) de verbinding gezocht om te komen tot een afgestemde kwaliteitscyclus van het agenderen, evalueren en implementeren van gepaste zorg. De rapportage omschrijft de ambitie voor de komende vijf jaar en de eerste acties die partijen gezamenlijk met elkaar zullen gaan uitvoeren. Enkele voorbeelden hiervan zijn:

- Zorgen dat er vanaf 2020 elk jaar een groeiend aantal zorgevaluatiestudies van start gaat, met steeds kortere voorbereidingstijd.
- De implementatie van uitkomsten uit reeds afgerond evaluatieonderzoek aanjagen en monitoren (zoals die uit het Doelmatigheidsonderzoeksprogramma van ZonMw en het Zinnige Zorg-programma van Zorginstituut Nederland).

O wee

Langlaufen

Eind jaren 70 was Louis Schellekens mijn opleider in Heerlen. Hij was een uiterst gedreven en deskundig gynaecoloog. Louis stond ook bekend om zijn grote voorliefde voor racefietsen en Saab auto's. Van beide vervoersmiddelen kon hij echter geen gebruik maken toen het, in een winternacht, flink had gesneeuwd. 's Morgensvroeg moest hij werken, maar de veegploegen waren nog niet voorbij gekomen. Wat nu? Vindingrijk en sportief als hij was en, voor geen klein-tje vervaard, bond hij thuis de langlauflatten onder. Vervolgens liep hij de heuvelachtige route helemaal naar het ziekenhuis én kwam op tijd aan. Louis oogstte hiermee veel lof en bewondering onder zijn assistenten en personeel. Aan zijn, toch al vele, unieke kwaliteiten kan dus toegevoegd worden dat hij waarschijnlijk de eerste en enige Nederlandse gynaecoloog is die ooit langlaufend naar zijn werk is gegaan.

Frans Roumen gynaecoloog-perinatoloog n.p.

Zelf iets opmerkelijks, grappigs, wetenswaardigs, ontroerends meegemaakt? Stuur uw tekst naar m.kerkhof@jhz.nl onder vermelding van O wee. Beperk u tot 120 woorden. De redactie behoudt zich het recht voor om wijzigingen aan te brengen, die de leesbaarheid van het stukje optimaliseren.



© Marc-Jan Jansen

- Het ontwikkelen en onder de aandacht brengen van tools en spiegelinformatie voor alle partijen om tot betere implementatie te komen. De kracht van het programma is dat het een gezamenlijk initiatief is van alle ondertekenaars van het hoofdlijnenakkoord medisch specialistische zorg. Dit zijn de Patiëntenfederatie, FMS, V&VN, NVZ, NFU, ZKN, ZN en VWS. Het programma wordt gefaciliteerd en gemonitord door Zorginstituut Nederland. ZonMw is strategisch partner. *Bron: NVOG*

Reactie staatssecretaris op verkenning 13w-SEO

Op 24 mei jl. heeft staatssecretaris Blokhuis een brief gestuurd naar de Tweede Kamer naar aanleiding van de verkenning ten aanzien van de 13-weeken SEO. Blokhuis schrijft: 'Voordat ik een definitief besluit kan nemen over de uitvoering van het onderzoek moet duidelijk zijn wat de financiële gevolgen zijn en of de uitvoering hiervan inpasbaar is in de bredere geboortezorg. Mits het onderzoek kan worden uitgevoerd tegen aanvaardbare kosten en zonder onwenselijke afwenteling binnen de geboortezorg, ben ik van plan om ZonMw een aanvullende opdracht te verstrekken binnen het programma Zwangerschap en geboorte voor het faciliteren van landelijke wetenschappelijk onderzoek naar het

eerstetrimester-SEO ter opsporing van structurele afwijkingen rond 13 weken zwangerschap'. De staatssecretaris geeft verder aan dat hij eerst overleg wil plegen met veldpartijen over de eventuele gevolgen voor de bredere geboortezorg. In een gezamenlijke reactie op de verkenning uitten de KNOV en NVOG hun zorgen over de doelmatigheid van een eerstetrimester-SEO, gelet op de te verwachten opbrengst versus de middelen die dit vergt. Zij pleiten voor een bredere discussie over het eerstetrimester-SEO in het licht van hun zorgen dat hiermee zorgverleners, inspanning en middelen worden onttrokken aan de reguliere geboortezorg. 'Ik ga graag met betrokken beroepsgroepen en patiëntenverenigingen in gesprek over de vraag hoe we dit op een goede manier een plek kunnen geven', aldus Blokhuis. De berichtgeving in de pers (o.a. in Medisch Contact, Parool en NOS) geeft helaas een andere voorstelling van zaken. *Bron: NVOG*

Save the date: 26-9-2019 Schellekenssymposium!

Op 26 september vindt van 9.00-12.00 uur het Schellekenssymposium *Endometriosis: a challenge in diagnosis and therapy* plaats. Het symposium vindt plaats voorafgaand aan de promotie van Moniek van der Zanden. Zij verde-

digd in de middag haar proefschrift getiteld: *Diagnostic delay in endometriosis*. Locatie: Aula Radboud Universiteit Nijmegen. *Bron: Radboudumc*

Vacature voorzitter Koepel Kwaliteit

In verband met het reglementair aftreden van de voorzitter is het dagelijks bestuur van de Koepel Kwaliteit op zoek naar een nieuwe voorzitter per 1 januari 2020. Van een voorzitter wordt verwacht dat deze actief en met initiatief zal bijdragen aan de ontwikkeling en uitvoering van het kwaliteitsbeleid van de NVOG. Tezamen met de leden van het DB KK coördineert de voorzitter de activiteiten binnen de koepel, onderhoudt de contacten met het NVOG-bestuur, andere koepels, pijlers, de FMS en externe partijen. De Koepel Kwaliteit fungeert als een belangrijk adviesorgaan voor het NVOG-bestuur. Voor meer informatie over het profiel, de taken, tijdsbeslag en procedure zie het besloten ledengedeelte van de NVOG-website. Bij interesse in het voorzitterschap van de Koepel Kwaliteit kun je je reactie, een motivatiebrief en CV, mailen aan kwaliteit@nvog.nl. Voor vragen kun je contact opnemen met Gérard Bremer, voorzitter Koepel Kwaliteit of Esther van Wissen, beleidsadviseur NVOG, via e-mail: kwaliteit@nvog.nl. *Bron: NVOG*

Reactie op bestuurscolumn van dr. Bart Groen en drs. Loes Romijn

'De NVOG zoekt het hogerop'

dr. Ank de Jonge *Midwifery Science, AVAG/ Amsterdam Public Health, Amsterdam UMC*

prof. dr. Ellen Blix *Oslo Metropolitan University*

prof. dr. Sicco Scherjon *Obstetrie en Gynaecologie, UMC Groningen*

Met interesse lazen wij het verslag van een werkbezoek van het NVOG-bestuur in Zweden (NTOG132:161). Het is zinvol om in andere landen ideeën op te doen ter verbetering van de verloskundige praktijk in eigen land. Net als in Zweden zouden ook de zorgverleners in Nederland graag in één landelijk dossier werken. Ook een snelle toegang tot benchmarkgegevens van eigen praktijk of het VSV zou een mogelijkheid zijn om continue verbeteringen in de zorg te bespreken. Wat ons verbaast is het gemak waarmee de mogelijke verschillen in perinatale sterfte worden besproken. Er wordt bijvoorbeeld niet vermeld dat de perinatale sterfte van Zweden en Nederland gelijk zijn als de intrauteriene sterfte vanaf 28 weken en de neonatale sterfte vanaf 24 weken worden opgeteld (resp. 4,3 en 4,2 per 1000 geboortes), zoals is gedaan in het laatste Peristatrapport. Deze cijfers zijn internationaal beter vergelijkbaar dan die vanaf 22 weken. Zo spelen medisch-ethische keuzes in neonataal beleid een belangrijke rol bij sterfte tussen 22 en 24 weken. Het is daarom jammer dat de verschillen in neonatale zorg niet besproken zijn tijdens het werkbezoek, want juist de neonatale sterfte, vooral tussen 22 en 24 weken, is lager in Scandinavische landen dan in Nederland.

De organisatie van verloskundige zorg lijkt meer op Nederland dan blijkt uit het verslag. Prenatale zorg wordt in Scandinavië door verloskundigen en huisartsen verleend die vanuit wijkcentra werken en meestal niet in dienst zijn van het ziekenhuis. Vrouwen gaan alleen op consult in het ziekenhuis bij een medische indicatie. In Noorwegen wordt in landelijke richtlijnen, waaronder die van de gynaecologen, routinematige betrokkenheid van een gynaecoloog bij prenatale zorg niet aangeraden.¹

Als een van de redenen voor lagere perinatale sterfte wordt genoemd dat de thuisbevalling niet of nauwelijks bestaat in Scandinavische landen. Het percentage thuisbevellingen varieert van 0,1% in Zweden en Noorwegen tot 1 tot 2% in IJsland en Denemarken.² Aan de andere kant bevat 0,5-2% van de vrouwen met een geplande ziekenhuisbevalling in Scandinavië buiten het ziekenhuis.³ Die groep wordt in de meest gunstigste omstandigheden geholpen door bijvoorbeeld ambulance personeel, dat niet is opgeleid om bevellingen te begeleiden. Van deze ongeplande bevellingen buiten het ziekenhuis is bekend dat de perinatale sterfte hoger is dan gemiddeld.⁴ In Nederland is nooit aangetoond dat geplande thuisbevellingen geassocieerd zijn met hogere perinatale sterfte vergeleken met geplande bevellingen in het ziekenhuis. Ook als alle zeldzame casus van perinatale sterfte die optreden tijdens bevellingen die thuis zijn gestart, voorkomen zouden worden, zou dit overigens nauwelijks zichtbaar zijn in het landelijke perinatale sterfecijfer.⁵ Ons verloskundige systeem met een goede samenwerking tussen zorgverleners in de wijk en het ziekenhuis zorgt ervoor dat vrouwen zonder een verhoogde kans op complicaties veilig voor een thuisbevalling kunnen kiezen. Het is dan ook zeer onwaarschijnlijk – en ook veel te eenvoudig – om het meest evidente verschil tussen de landen, namelijk de thuisbevalling, als mogelijke oorzaak voor de zichtbare verschillen in perinatale sterfte aan te merken.

In Nederland zijn verloskundigen ook beschikbaar voor vrouwen die het ziekenhuis onverwacht niet halen. Als vrouwen weëen krijgen kunnen ze laagdrempelig een verloskundige bellen die tijdens een thuisvisite beoordeelt of de bevalling begonnen is. In

Scandinavië vindt die beoordeling plaats in het ziekenhuis omdat de verloskundigen en huisartsen in de wijk geen intrapartumzorg verlenen. Vrouwen gaan weer naar huis als ze nog niet in de actieve fase zijn.⁶ Het ontbreken van intrapartumzorg thuis in de Scandinavische landen kan bijdragen aan een ongeplande bevalling buiten het ziekenhuis als deze toch opeens sneller gaat dan verwacht. In tegenstelling tot wat de auteurs beweren is verloskundige zorg wat dit betreft, maar ook in andere opzichten, zelfs toegankelijker voor vrouwen in Nederland dan in Scandinavië. Het op gelijkwaardige wijze met elkaar samenwerken tussen wijk en ziekenhuis maar ook binnen de ziekenhuizen is een belangrijke factor in het leveren van goede kwaliteit van zorg. Daar hebben we juist ook in Nederland enorme stappen in gemaakt, onder meer door gezamenlijke Perinatale Audit; stappen die gelijktijdig plaatsvonden met de daling in perinatale sterfte zoals we die de laatste jaren gezien hebben.

Wij denken dat het van groot belang is dat gynaecologen en verloskundigen (in zowel de eerste als tweede lijn) gezamenlijk streven naar het verbeteren van kwaliteit van zorg. Een vergelijking met andere landen kan daar aanknopingspunten voor bieden, maar kan juist ook inzicht geven in sterke punten van het eigen verloskundige systeem die bij alle veranderingen niet verloren moeten gaan.

Referenties

1. Backe B, Pay AS, Klovning A, Sand S. Svangskapsomsorg <https://legeforenningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselsjelp-2014/Kap-1-Svangskapsomsorg/>
2. Sjöblom I, Idvall E, Lindgren H, Blix E, Kjaergaard H, Olofsdottir OA, et al. *Creating a Safe Haven-Women's Experiences*

Reactie op prof. mr. J.H. Hubben 'Verloskundige hulp buiten richtlijnen...'

'Verloskundig wensdenken'?

dr. M.H. Hollander *Radboudumc Nijmegen*, dr. G. Kleiverda *Flevoziekenhuis Almere (nms Cie Gynaecoloog en Maatschappij*)*, R. Visser *verloskundige (allen auteurs van de 'Leidraad Verloskundige zorg buiten richtlijnen')* en dr. J. van Dillen *Radboudumc Nijmegen*

of the Midwife's Professional Skills During Planned Home Birth in Four Nordic Countries. Birth. 2014;41(1):100-7.

3. Erlandsson K, Lustig H, Lindgren H. *Women's experience of unplanned out-of-hospital birth in Sweden - a phenomenological description.* Sex Reprod Healthc <http://dx.doi.org/10.1016/j.srhc.2015.06.002>
4. Engjom HM, Morken NH, Høydahl E, Norheim OF, Klungsoyr K. *Increased risk of peripartum perinatal mortality in unplanned births outside an institution: a retrospective population-based study.* Am J Obstet Gynecol. 2017;217(2):210.e1-210.e12.
5. Mol B, De Jonge A, Nijhuis J, Buitendijk S. *Hoge babysterfte niet door thuisbevalling.* Medish Contact. 2010;65(45):2390-4.
6. Ångeby K, Sandin-Bojö AK, Persenius M, Wilde-Larsson B. *Early labour experience questionnaire: Psychometric testing and women's experiences in a Swedish setting.* Midwifery. 2018;64(February):77-84.

Naschrift van de auteurs

Dank voor jullie commentaar. Het doet ons deugd dat de columns van het bestuur grondig worden gelezen en uitnodigen tot het verder uitdiepen van een en ander. Wij willen echter benadrukken dat het geen wetenschappelijk artikel betreft, maar een column. We hebben gezocht naar verschillen tussen de Nederlandse en Scandinavische organisatie van de geboortezorg. Op basis van dit korte bezoek kan niet, zoals ook in de column beschreven, de conclusie worden getrokken dat de beschreven verschillen de verklaring zijn voor de verschillen in perinatale sterfte. Het was bedoeld als een eerste verkenning op bestuurlijk niveau om samen te zoeken naar kansen voor verbetering van de geboortezorg in het algemeen.

Met vriendelijke groet,
het NVOG-bestuur

Met belangstelling lezen wij het opinie-stuk van hoogleraar gezondheidsrecht Hubben in het NTOG van juni dit jaar betreffende de door ons opgestelde *Leidraad*. Enerzijds zijn wij blij met de aanhoudende aandacht, ook vanuit juridisch oogpunt, voor een onderwerp dat nog steeds zeer actueel is. Eveneens is het geruststellend om te lezen dat hij het recht op lichamelijke integriteit van zwangere vrouwen erkent. Anderszins behoeft het stuk wat ons betreft wel enige nuancering. Professor Hubben stelt dat de *Leidraad* in gebreke blijft bij het aangeven van grenzen die een zorgverlener zou mogen stellen bij zijn/haar professionele handelen in het geval een zwangere vrouw andere wensen heeft dan het aanbevolen beleid. Dit is een problematische stelling, aangezien de genoemde term *wensen* niet de lading dekt. Onder wensen worden zaken verstaan die een zwangere vrouw graag zou willen: electieve zorg zoals inleiding dan wel sectio op verzoek, maar bijvoorbeeld ook een badbevalling in een ziekenhuissetting kunnen hieronder vallen. De *Leidraad* heeft echter expliciet betrekking op het weigeren, door de zwangere vrouw, van bepaalde zorg, zoals interventies, het aanbevelen echelon of bepaalde monitoring. Zoals Hubben zelf al stelt, hoef je als professional niet tegemoet te komen aan wensen als die de grens overschrijden van wat de zorgverlener verantwoord vindt. Weigeringen echter, betreffen handelingen aan het lichaam van de zwangere vrouw die als zodanig, zoals Hubben zelf ook toegeeft, door de vrouw geweigerd kunnen worden. Zo bezien betreft de *Leidraad* dus in het geheel geen wensgeneeskunde. Bovendien roept deze term beelden op van verwerende vrouwen die zich slechts bekommeren om een plezierige bevalling, en doet ze afbreuk aan de vaak

zeer weloverwogen keuze van een zwangere vrouw. Andere passages die ons inziens nuanceren behoeven betreffen de bewering dat het hier met name om een kwestie gaat die speelt in de eerste lijn, en dat de *Leidraad* (vermoedelijk) wisselend geïnterpreteerd wordt door eerstelijnsverloskundigen. De meeste zwangere vrouwen die thuis bevallen met een medische indicatie doen dat nadat ze in de tweede lijn meerdere gesprekken hebben gevoerd die niet tot een overeenkomst hebben geleid.¹ De tweede lijn blijkt in deze gevallen de zwangere vrouw regelmatig voor het blok te zetten om akkoord te gaan met het aanbevolen beleid.² In een aantal gevallen zal de vrouw wellicht met tegenzin akkoord gaan, maar een aantal trekt dan haar conclusie om niet naar het ziekenhuis te gaan. Daarmee belandt het probleem op het bord van de eerstelijnsverloskundige, die hier in de meeste gevallen ook niet op zit te wachten. Uiteraard is er een verschil in de mate van tegenzin waarmee eerstelijnsverloskundigen deze bevallingen uiteindelijk accepteren, evenals er in de tweede lijn verschillen bestaan tussen gynaecologen, in hoeverre men bereid is op uitdrukkelijk verzoek van de vrouw af te wijken van aanbevolen beleid. Deze materie betreft dus geen exclusief of overwegend 'eerstelijnsprobleem', maar een kwestie die de gehele keten aangaat en een gezamenlijke verantwoordelijkheid oplevert om zorg te verlenen, al is het dan minder zorg dan we als zorgverleners wenselijk achten. Als laatste willen we nog reageren op het verwijt dat de *Leidraad* niet ingaat op medisch inhoudelijke grenzen, maar zich 'slechts' bekommert om de procedure. Ter verduidelijking: de *Leidraad* is niet geschreven voor het medisch-inhoudelijke gedeelte. Hij heeft slechts tot doel de juiste procedure te beschrij-

ven die gevolgd zou moeten worden in het geval dat een zwangere vrouw aanbevolen beleid weigert. Bij welke richtlijn en op welk punt een grens zou moeten worden gesteld, valt buiten het bestek van de *Leidraad*, met als kanttekening dat de zwangere vrouw ten allen tijde het recht behoudt om handelingen aan haar lichaam te weigeren, wat niet betekent dat haar zorg geweigerd mag worden. De grenzen die individuele vakgroepen of zorgverleners op medisch inhoudelijk gebied willen stellen zijn ter discussie op de werkvloer.

Wellicht zou een volgende versie van de *Leidraad* baat kunnen hebben bij verduidelijking van bovenstaande punten. Een herziening wordt, conform alle NVOG-protocollen, beoogd vijf jaar na publicatie, dus in 2020.

In het kader hiervan zal de Commissie Gynaecoloog en Maatschappij in samenwerking met de KNOV binnenkort een enquête houden onder alle gynaecologen, aios en verloskundigen met als doel de implementatie van de *Leidraad* landelijk in kaart te brengen, evenals tips en adviezen op te halen omtrent verbeterpunten voor de volgende versie.

*) De Commissie Gynaecoloog en Maatschappij bestaat uit *Annemarie van der Steen, Tamara Steenstra Toussaint, Bas van der Sluis, Flora Vernooij, Frederique van Dunné, Martine Hollander en Gunilla Kleiverda*, allen gynaecoloog, en *Kim van Delft, Claire Stamrood, Remko Bosgraaf*, allen AIOS Verloskunde en Gynaecologie.

Referenties

- Holten L., Hollander M. & de Miranda E. *When the hospital is no longer an option. Defining moments for women choosing home birth in high risk pregnancies in the Netherlands: a multiple case study.* Qual. Health Res. 2018 Oct;28(12):1883-1896.
- Hollander M., de Miranda E., van Dillen J., de Graaf I., Vandenbussche F. & Holten L. *Women's motivations for choosing a high risk birth setting against medical advice in the Netherlands: a qualitative analysis.* BMC Pregnancy and Childbirth 2017; 17:423

Naschrift auteur

De opstellers van de *Leidraad Verloskundige zorg buiten richtlijnen* schrijven dat die *Leidraad 'in het geheel geen wensgeneeskunde'* betreft en dat mijn stelling daarover problematisch is. Ik heb de *Leidraad* er nog eens op nageslagen en daarin staat toch echt de volgende zin: *'U dient de wens van de zwangere als zij bij haar standpunt blijft altijd te honoreren, ook al hebt u een andere opvatting over wat wenselijk is'*. Duidelijker kan het niet. In mijn opinie heb ik beargumenteerd dat de auteurs van de *Leidraad* dit stellige standpunt bovendien baseren op onjuiste juridische argumenten. Daar gaan de commentatoren echter niet op in.

Over mijn kanttekening dat de *Leidraad* zich sterk concentreert op procedurele aspecten (m.n. de dossierplicht) en nauwelijks medisch/verloskundige grenzen aangeeft voor het geval de zwangere zich niet wil conformeren aan de adviezen van verloskundige hulpverleners, schrijven de auteurs *'de Leidraad is niet geschreven voor het medisch inhoudelijke gedeelte'*. Het zou in de *Leidraad 'slechts'* gaan om *'de juiste procedure'* te beschrijven die gevolgd moet worden in het geval *'een zwangere aanbevolen beleid weigert'*. Die beperking valt niet te begrijpen nu de *Leidraad*, zoals blijkt uit het hierboven aangehaalde citaat, categorisch zegt dat de wens van de zwangere *'altijd'* moet worden gehonoreerd ook al heeft de verloskundige hulpverlener *'een andere opvatting over wat wenselijk is'*. Dat gaat niet over de procedure maar raakt rechtstreeks de inhoud van de medisch/verloskundige zorgverlening.

Wellicht is het nuttig dat de opstellers van de *Leidraad* zich bij de aangekondigde herziening nog eens verdiepen in de casus die aanleiding vormde voor mijn opinie. In die dramatisch verlopen zaak schreef de verloskundige o.a. het volgende over het met de moeder opgestelde bevalplan:

*'Hierna bevalplan gemaakt met haar wensen over de thuisbevalling:
- hartje alleen luisteren als iemand het gevoel krijgt dat dit nodig is, maar zeker niet 'standaard';*

- inwendig onderzoek alleen op aanvraag van de barendende zelf'.

Ofschoon sprake was van een stuitligging vond de bevalling thuis in bad plaats. De baby kwam levenloos ter wereld. De verloskundige startte met reanimatie, maar staakte die nog voor de ambulance arriveerde. Het tuchtkollege bekritiseert ook hierover de verloskundige nu die *"de verantwoordelijkheid voor het stopzetten van de reanimatie ook nog eens bij cliënte heeft gelaten door haar te vragen of zij wilde dat zij zou stoppen met de reanimatie"*. (Punt 5.10 van de gepubliceerde uitspraak).

Deze casus maakt pijnlijk duidelijk waartoe het verabsoluteren van de wens van de zwangere kan leiden. De *Leidraad* draagt daar, wellicht onbedoeld, aan bij. Reden genoeg om bij de aangekondigde herziening (ook) aandacht te besteden aan de medisch/verloskundige buitengrenzen bij het handelen in dergelijke situaties. Dit, zoals de auteurs suggereren, geheel overlaten aan de *'discussie op de werkvloer'* is vragen om de problemen zoals die zich in de besproken casus hebben voorgedaan en dat zou onverantwoord zijn.

prof. mr. J.H. Hubben

Noot van de redactie

Prof. Hubben verwijst naar de tuchtzak waarbij een verloskundige is veroordeeld na een perinatale sterfte bij een stuitpartus thuis.
(https://tuchtrecht.overheid.nl/zoeken/resultaat/uitspraak/2018/ECLI_NL_TGZ_RZWO_2018_147?zoekterm=verloskundige&ecli=ECLI%3ANL%3ATGZRZWO%3A2018%3A147&Pagina=1&ItemIndex=1).
Deze verloskundige is door de tuchtrechter op twee punten veroordeeld: het niet lege artis handelen tijdens een neonatale reanimatie en het niet volgen van de Leidraad.



Themakatern

25 jaar Wim Schellekens Stichting

13 juni 2019, Medisch Centrum Haaglanden

dr. Annemijn Aarts, dr. Rafli van de Laar, dr. Olivier van der Heijden *redactie themakatern*

dr. Jacques Maas *gastredacteur, fotografie symposium*

Bij interview Louis Schellekens: historisch beelden privé archief. Overig beelden Arnaud Mooij



Paradigmashift in voortplantingsgeneeskunde

dr C.J.C.M. Hamilton *gynaecoloog n.p.*

Het is de vraag welke zienswijze of noviteit ons beleid in de dagelijkse praktijk van de voortplantingsgeneeskunde in de afgelopen 25 jaar het meest veranderd heeft.

Kijken we naar de courant gebruikte onderdelen van het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO): deze waren voor 1994 al allemaal beschikbaar. Datzelfde geldt voor de meest courante behandelingsmethoden, inclusief de moderne voortplantingstechnieken.

Vergelijken we de opeenvolgende NVOG-richtlijnen over het OFO, die in die periode verschenen zijn, dan valt op dat de allereerste versie uit 1996 vermeldt dat het doel van het OFO gericht is op het stellen van een diagnose en het bepalen van eventueel aanvullend onderzoek en behandeling. Het woord prognose wordt slechts eenmaal genoemd, maar alleen in het kader van de bewustwording dat er ook *treatment-independent* zwangerschappen kunnen optreden. In de tweede versie uit 2004 staat prognose expliciet als tweede doel van het OFO genoemd. De voornaamste parameters uit de anamnese en het onderzoek worden vermeld. In een appendix is het predictiemodel van Hunault opgenomen. In de Netwerkrichtlijn uit 2011 staat in een *flowsheet* uitgewerkt welk beleid er bij verschillende prognoses gevoerd dient te worden. Is de prognose minder dan 30% dan kan gestart worden met behandeling, is de prognose meer dan 40% dan kan worden afgewacht. Gerandomiseerd onderzoek heeft inmiddels uitgewezen dat in het grijze tussengebied ook het best afgewacht wordt.

Cohort onderzoeken zeggen iets over de kansen van gehele groepen. Een predictiemodel probeert de kansen voor een individueel paar te voorspellen.

De eerste predictiemodellen werden in het midden dan de jaren 90 ontwikkeld. Het model van Hunault, gericht op het voorspellen van de kans op een spontane zwangerschap, is samengesteld uit de gegevens van drie eerder gepubliceerde modellen. In dezelfde periode werden ook de eerste predictiemodellen ontwikkeld voor IVF.

Inmiddels zijn voor diverse onderwerpen predictiemodellen ontwikkeld, zoals voor het voorspellen van de kans op spontane zwangerschap, kans op bevruchting en zwangerschap na IVF en ICSI, kans op zwangerschap na IUI, kans op *poor response* of ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), kans op het vinden van spermatozoa bij testiculaire sperma extractie (TESE), kans op een kind na TESE, kans op ovulatie, zwangerschap en OHSS bij het polycysteus ovariumsyndroom. Er zijn inmiddels modellen die de kans op zwangerschap op verschillende momenten in het behandeltraject kunnen voorspellen. Het model van Hunault was daar niet voor gemaakt. Ook de kans na een aantal IVF-behandelingen

kan beter worden voorspeld.

Modelontwikkeling houdt niet alleen in het construeren van het predictiemodel, maar ook het (intern en extern) valideren, en idealiter ook uitvoeren van een impactanalyse van het model, om te zien of de invoering van het model daadwerkelijk tot verbeterde en efficiëntere zorg heeft geleid. Niet alle predictiemodellen zijn gevalideerd.

Het beschikbaar komen van die modellen betekent niet dat ze ook direct in de praktijk geïmplementeerd zijn.

Wiegerinck heeft een goede eerste aanzet gedaan door een CD-rom uit te brengen waarmee de voorspelling op een computer te berekenen viel. Maar pas vanaf het moment, dat het predictiemodel van Hunault op internet voor patiënten beschikbaar kwam en in het Landelijk Specialistisch Fertiliteitsdossier (LSFD) werd ingebouwd, wordt het dagelijks op zeer grote schaal toegepast. En dat is een goede ontwikkeling want dokters zijn niet goed in staat een prognose op hun eigen intuïtie te geven. Belangrijk voor de implementatie van predictiemodellen is verder, net zoals bij de invoering van nieuwe richtlijnen, dat de voordelen van het gebruik opwegen tegen de nadelen. Aandacht moet er zijn voor de *facilitators* en *barriers* bij zowel patiënten als artsen om implementatie te bevorderen.

Een aan de uitkomst gekoppeld beleid dat algemeen aanvaard is, helpt daarbij.

In de toekomst zullen meer modellen moeten worden gevalideerd. Ook moeten impactanalyses worden gedaan en positieve bevindingen zullen de verdere ontwikkeling alleen maar bevorderen.

Het, in de toekomst, opnemen van alle gevalideerde modellen in het LSFD zal het gebruik stimuleren en arts en patiënt helpen voor de meest effectieve en kostenefficiënte behandeling te kiezen. Anderzijds biedt een correct gebruik van het LSFD de mogelijkheid tot de ontwikkeling en validatie van verbeterde predictiemodellen.

Carl Hamilton



'Wij zijn gericht op de vaginale baring', achterhaald principe

prof. dr. Jan G. Nijhuis em. hoogleraar obstetrie, MUMC+, Maastricht

'Wij zijn gericht op de vaginale baring' werd gebruikt als een verklaring waarom in een bepaalde kliniek de sterfte hoger was dan verwacht. Nederland is qua gezondheidszorg, met een sterke eerste lijn, een conservatief land en dat heeft invloed op onze zorg. Zo is de perinatale sterfte nog steeds te hoog, maar anderzijds behoort ons percentage keizersneden bij de laagste drie van Europa (eupe-ristat.com). Uit dezelfde cijfers blijkt dat er geen echte relatie is tussen het sectiopercentage en perinatale sterfte. In Zweden bijvoorbeeld zijn ze allebei laag.

Een probleem is dat we in casuïstiek, bij *perinatal audit*, en bij enquêtes tijdens cursussen foetale bewaking zien, dat we snelheid willen. Hierbij worden kreten gebruikt als 'de zweep erover', 'zorg ervoor dat ze voor 23.00 uur bevallen is', 'oxytocine mag je ophogen als er onvoldoende pijn is' (ook in de latente fase), 'stopzetten van oxytocine doe je niet', en 'we doen het zo omdat we het hier altijd zo doen'.

Dit draagt niet bij aan de kwaliteit van zorg.

Een ander aandachtspunt is dat bleek dat maar in één op de drie ziekenhuizen epidurale analgesie 24/7 echt laagdrempelig beschikbaar is.

Weer een ander aandachtspunt is dat veel gezegd wordt: 'druklijnen zijn bij ons verboden'. Terwijl in een controle-groep van een *trial* een druklijn bij 20% alsnog nodig was, dat bij meer druk (met een druklijn gemeten) de kans op een sectio lager is, dat door amnioninfusie bij oligohydramnion er minder sectio's zijn, en het 'uitspoelen' van meconium leidt tot een reductie van NICU-opnames van meer dan 50% (zie hiervoor de Cochrane-analyses). Het is een kunstfout om de druklijn af te schaffen.

Medicolegaal en bij letselclaims zie je de gevolgen van deze

onvoldoende échte aandacht voor de verloskundige zorg:

- het dossier is onvoldoende op orde,
- niet duidelijk is of de zwangere voldoende geïnformeerd is conform de WGBO
- de dosering oxytocine is te hoog of niet duidelijk.

Daarnaast wordt het CTG onvoldoende vaak en onvoldoende structureel beoordeeld. De keizersnede kan niet snel genoeg worden uitgevoerd en de gynaecoloog en de kinderarts zijn niet altijd tijdig aanwezig.

Bij de bevalling na een keizersnede (*trial of labour*, TOL) is het vaak niet duidelijk welke informatie is gegeven, maar ook het risico van een TOL wordt onderschat. De a(n)ios of klinisch verloskundige tobt in de nacht met een CTG, en in het team zijn er geen heldere afspraken. Een MBO wordt soms nog gebruikt, ook al denkt men aan een ruptuur, terwijl een spoedsectio dan de enige echte oplossing is. Bij een (dreigende) ruptuur is een afwijkend CTG een belangrijke voorspeller (Leids onderzoek), en door het hoge risico van sterfte (10%) is een *positive predictive value* van 2% zelfs nog acceptabel: een sectiolitteken 'met iets', is een *repeat sectio*.

Tenslotte is het niet duidelijk hoe wij de zwangeren bij de zorg betrekken. In hoeveel ziekenhuizen is het licht 's nachts echt aan en kan de informatie die op hun website staat ook 24/7 worden waargemaakt? Vertellen wij de zwangere die haar eerste kind verwacht, dat zij maar 7,4 % kans heeft op een thuisbevalling, 10,7% poliklinisch, en dat zij dus 82% kans heeft in de tweede lijn te bevallen? Dat haar kans op een sectio 16,2% is en op een kunstverlossing 13,4% (www.perined.nl)?

Eerlijke informatie leidt tot betere betrokkenheid en minder frustratie. Dat voorkomt ook dat de zwangere getraumatiseerd wordt en de toevlucht neemt tot holistische verloskunde of juist een 'keizersnede op verzoek'.

Feitelijk is de baring een 'noodzakelijk kwaad' waar in korte tijd veel schade kan ontstaan bij een kind dat anno 2019 een levensverwachting heeft van bijna 100 jaar! Jonathan Wells noemt dit het *obstetric dilemma*: we worden relatief prematuur geboren, we krijgen grotere hoofden (meer herseninhoud), we grijpen meer in bij de voortplanting (IVF/ICSI, hoge leeftijd, hoge BMI, etc.), en we zijn op twee benen gaan lopen. Mogelijk zal daardoor de vaginale baring op termijn verdwijnen. En tenslotte, de natuurlijke weg is niet altijd de beste weg: de natuur is namelijk niet geïnteresseerd in dat ene kind, maar alleen in de 'soort'.

Uiteindelijk gaat het niet om de vaginale baring, maar wel om goede voorlichting en betrokkenheid, waardoor de zwangere de zwangerschap en bevalling positief beleeft en haar kind in optimale conditie geboren wordt.



Jan Nijhuis

Klinisch onderzoek: krabben waar het niet jeukt

prof. dr. J.L.H. Evers em. hoogleraar obstetrie & gynaecologie, MUMC+, Maastricht

Omdat onze voormalige EU-partners het zo kernachtig kunnen uitdrukken wil ik beginnen met twee recente citaten. Het eerste van Peter Braude en Martin Johnson: **'It seems that priority is given to making a healthy profit by offering new techniques to vulnerable patients rather than first establishing that the techniques are efficacious and safe. Indeed, the paucity of randomised studies (...) is a sad hallmark of the IVF profession today. Is it not time that our professional societies require (...) scientific proof before allowing new techniques?'** (Braude en Johnson, 2019).

Het tweede citaat is van Jack Wilkinson et al.:

'We are not sympathetic to the argument that a requirement for rigorous prospective treatment evaluation would impede progress in the field. It is not at all clear that a 'right to try' philosophy, where treatments are sold to vulnerable people on a speculative basis, benefits anyone other than the people making the sale, and may well cause harm' (Wilkinson et al, 2019).

Beide citaten schetsen de betreurenswaardige situatie waarin ons vak, en dan vooral de geassisteerde voortplanting, terechtgekomen is nu gedegen klinisch onderzoek geen prioriteit meer lijkt te hebben. Kwetsbare patiënten - die álles willen doen om zwanger te worden - worden belast met vaak kostbare behandelingen waar geen wetenschappelijke basis voor bestaat. Voor klinici is een gedegen scholing in klinisch-wetenschappelijk onderzoek zinvol, ook indien zij slechts met de resultaten ervan geconfronteerd zullen worden. De Britse *Human Fertilisation and Embryo Authority* (HFEA) heeft een aantal *add-ons* bij de IVF-behandeling kritisch doorgelicht en kwam tot de bevinding dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing is voor de effectiviteit en veiligheid van een groot aantal daarvan:

- assisted hatching,
- intrauterine culture,
- reproductive immunology tests and treatment,
- IMSI (Intracytoplasmic Morphologic Sperm Injection),
- PCSI (Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection) en
- PGT-A op dag 3.

Zij constateerden daarnaast dat er *conflicting evidence* is voor

- Artificial Egg Activation by Calcium Ionophore,
- elective freezing in all cycles,
- embryo glue,
- endometrial scratching,

- *time-lapse imaging*' en

- PGT-A op dag 5.

Zij adviseren om de patiënt eerlijk voor te lichten over dit ontbreken van wetenschappelijke onderbouwing en meer onderzoek te doen naar met name de laatstgenoemde *add-ons* (HFEA, 2019). De literatuur overziend, ontbreekt er robuuste *evidence* voor veel van wat wij doen in de voortplantingsgeneeskunde. Ik licht dit toe aan de hand van een voorbeeld: *endometrial scratching*.

Mijn conclusies zijn: de *evidence* die we hebben is vaak matig van kwaliteit en zelden extern gevalideerd.

Vroege RCT's vertonen vaak selectieve publicatiebias (niemand is geïnteresseerd in kleine RCT's met een negatieve uitkomst). Vroege systematische reviews zijn derhalve per definitie ook *biased*. Er is behoefte aan minder - maar beter - onderzoek. Er is behoefte aan minder - maar betere - systematische reviews. De Cochrane filosofie moet op de schop, iedere amateurkok weet dat je alleen lekker kunt koken met goede ingrediënten.

Referenties

Braude P, Johnson MH. Reflections on 40 years of IVF. BJOG 2019;126:135-137

Wilkinson J, Bhattacharya S, Duffy J, Kamath MS, Marjoribanks J, Repping S, Vail A, van Wely M, Farquhar CM. Reproductive medicine: still more ART than science? BJOG 2019;126:138-141.

HFEA: Show patients evidence for treatment "add-ons," fertility clinics are told. BMJ 2019; 364 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.1226> BMJ 2019;364:1226

Hans Evers



Het werk verandert

prof. dr. W. van Rhenen *bedrijfsarts en bestuurder bij Arbo Unie en hoogleraar bij Business Universiteit Nyenrode*

Jan Rotmans, hoogleraar aan de Erasmus Universiteit, zegt dat we niet zozeer leven in een tijd van verandering, maar in een veranderend tijdperk. Ik denk dat hij gelijk heeft. Was het werk van de boer jaren geleden nog op het land, tegenwoordig is een veehouder van 500-1000 koeien nog hooguit vier uur bezig met zijn bedrijf. Via de laptop wel te verstaan.

Dat geldt ook voor de medische professie. De arts heeft niet alleen concurrentie gekregen van internet, maar diverse algoritmen dreigen de dokter naar de zijlijn te manoeuvreren. IBM Watson Health is een fraai voorbeeld van waarmee diagnostiek anno 2019 kan worden bedreven.

In dit veranderend tijdperk staat de productiviteit ook onder druk. Daar waar de gemiddelde werknemer eind 19e eeuw nog gemakkelijk 70-80 uur per week kon werken is de werkweek inmiddels teruglopen naar 30 à 40 uur. Sterker nog, CBS/SCP hebben berekend dat in Nederland mensen tussen de 20 en 65 jaar gemiddeld 25 uur betaald werk verrichten. Als je dan bedenkt dat 25 uur slechts 15% van de week is, dan is het lastig uit te leggen dat we collectief zoveel klagen over werkdruk. Zeker één op de vier werknemers heeft last van stress, één op de zes werknemers loopt *burn-out* rond (een verdubbeling met twintig jaar geleden) en het aantal recepten dat voor een depressie wordt uitgeschreven is in tien jaar tijd verdrievoudigd.

Een opmerkelijke paradox dus waarbij we steeds minder (lijken te) werken, maar wel steeds meer psychische problemen krijgen.

De oorzaak van die psychische problemen kan in vele richtingen gezocht worden. *Veel werk in te weinig tijd, van handwerk naar hoofdwerk, veel te weinig mensen* en meer van deze *oneliners* doen het over het algemeen goed en leggen de beïnvloedingsmogelijkheid vooral buiten jezelf.

Traditioneel is de veronderstelling dat stressreacties vooral het gevolg zijn van stressoren. Een grote stapel werk is een stressor, te veel nachtdiensten is een stressor en een lastige baas is een stressor. Het opmerkelijke bij deze gedachtegang is dat deze 'stressoren' niet voor iedereen gelden. Een grote stapel werk wordt door een groot aantal werknemers ook als een uitdaging gezien. Dat geldt ook voor nachtdiensten en zelfs voor sommige bazen. Wat dus een stressor voor de één kan zijn, is een uitdaging voor de ander.

Het *Job Demands-Resources* model (JD-R-model) kan dit verschil verklaren. De Job-demands die tot een stressor gepromoveerd (of gedegradeerd) worden zijn pas een stressor als er een energiebron ontbreekt. Bijvoorbeeld de sauna. Sommigen kunnen echt genieten van de sauna. Anderen juist niet. Maar als we de bezoekers van de sauna vertellen dat ze gratis in de sauna mogen, maar dat wij bepalen wanneer ze er weer uit moeten, zullen nog maar weinig mensen plezier beleven aan de sauna. Dit komt door het wegnemen van een stuk autonomie. Autonomie is dan ook een belangrijke energiebron. Twee andere belangrijke energiebronnen zijn: competentie en verbinding. Voelt men zich vaardig genoeg om de taken te doen die er gevraagd worden en ervaart men steun in de directe omgeving (collega's, leidinggevende, vrienden, thuisfront e.d.).

Door meer te sturen op deze energiebronnen zal elke werknemer (arts of niet) beduidend tot geen stress meer ervaren in het werk.



Willem van Rhenen

TUBIE-trial, een gerandomiseerde studie GIS-echo (*uterine bathing*) voorafgaand aan IVF- of ICSI-behandeling bij vrouwen met endometriose

drs. M.C.I. Lier Amsterdam UMC, Amsterdam
drs. A.M.F. Schreurs Amsterdam UMC, Amsterdam
drs. H. Özcan Amsterdam UMC, Amsterdam
dr. P.M. van de Ven Amsterdam UMC, Amsterdam
prof. dr. N.P. Johnson National Women's Hospital, Auckland,
Nieuw Zeeland

dr. F. Vandekerckhove Universitair Ziekenhuis, Gent, België
dr. H.R. Verhoeve Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam
dr. W.K.H. Kuchenbecker Isala klinieken, Zwolle
prof. dr. B.W. Mol Monash University, Clayton, Australië
prof. dr. C.B. Lambalk Amsterdam UMC, Amsterdam
prof. dr. V. Mijatovic Amsterdam UMC, Amsterdam

Vrouwen met endometriose hebben een verminderde kans op zwangerschap bij een IVF- of ICSI-behandeling vergeleken met vrouwen zonder. Dit kan mogelijk worden verklaard door een suboptimale implantatie (Harb *et al.*, 2013). Eerder onderzoek toonde aan dat het inbrengen van Lipiodol® in de baarmoeder mogelijk een positief effect heeft op de spontane zwangerschapskansen bij vrouwen met endometriose (Reilly *et al.*, 2011). Dit effect zou kunnen worden verklaard door een verbeterde implantatie ten gevolge van immunomodulatie van het endometrium door Lipiodol®. Daarnaast zou de ingespoten vloeistof kunnen zorgen voor mechanische stress door rek op het endometrium. Mogelijk resulteert deze mechanische stress in een inflammatoire reactie waarbij verbetering van de endometriumreceptiviteit optreedt. Hoewel recente studies geen positief effect laten zien van *endometrial scratching* (Lensen *et al.*, 2019), is het effect van mechanische stress op het endometrium door het verrichten van een GIS-echo nog niet onderzocht bij patiënten met endometriose die een IVF- of ICSI-behandeling ondergaan.

Onderzoeksvraag

Wat is het effect van *uterine bathing* door een gelcontrastecho (GIS-echo) voorafgaand aan een IVF- of ICSI-behandeling op het percentage levendgeborenen na verse-embryoterugplaatsing bij vrouwen met endometriose (ASRM-I-IV)?

Studieopzet, grootte en duur

Een *multicenter*, patiëntgeblindeerde, RCT werd uitgevoerd. Patiënten met chirurgisch bewezen endometriose (ASRM I-IV) werden gerandomiseerd in twee groepen. Patiënten in de interventiegroep (n=92) ondergingen een GIS-echo, voorafgaand aan de IVF- of ICSI-behandeling. Die in de controlegroep ontvingen een placebo-echo (n=92). Nadat 92 patiënten (50%) hadden deelgenomen aan de studie, werd een interimanalyse uitgevoerd door een onafhankelijke statisticus. Dit resulteerde in de uitkomst dat de origineel geplande studiegrootte niet meer voldoende was. Continueren van de studie werd als niet langer haalbaar beschouwd en inclusie werd voortijdig gestopt. Trial registratienummer: NTR4198

Methode

Vrouwen met endometriose (ASRM-graad-I-IV) die gepland stonden voor een IVF- of ICSI-behandeling kwamen in aanmerking voor de studie. De studieprocedure (GIS- of placebo-echo) werd uitgevoerd in de maand voorafgaand aan de maand van de verse-embryoterugplaatsing. Dit werd gepland rondom de dag dat de GnRH-agonist werd gestart. Tijdens de procedure werd voorafgaand aan een transvaginale echo, gel (ExEm-gel®) in het cavum van de uterus of in de fornix posterior ingespoten. Primaire uitkomstmaat was percentage levendgeborenen na verse-embryoterugplaatsing. Analyses werden verricht volgens het *intention to treat* principe.

Resultaten

Tussen juli 2014 en september 2018 zijn 112 vrouwen gerandomiseerd tussen een interventiegroep met GIS-echo (n=60) en een controlegroep met placebo-echo (n=52). Het percentage levendgeborenen na een verse-embryoterugplaatsing was 25% (15/60) na een GIS-echo en 15,4% (8/52) na een placebo-echo (relatieve risico (RR) 1,65, 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-CI) 0,76-3,58, p-waarde 0,193). Percentage doorgaande zwangerschap (26,7% in de interventiegroep en 17,3% in de placebogroep RR 1,54, 95%CI 0,74-3,18) en miskraampercentage (1,7% in de GIS-groep en 9,6% in de placebogroep, RR 0,17, 95%CI 0,02-1,44) verschilden niet

Lees verder op bladzijde 228

Anneke Schreurs



Organoïden (3D-cellijnen) platform voor ovariumcarcinoom toont intra- en interpatiënt heterogeniteit

dr. O. Kopper *Hubrecht Instituut, Utrecht **
drs. C.J. de Witte** *UMC Utrecht **
K. Löhmußaar** *Hubrecht Instituut, Utrecht **
J.A. Espejo Valle-Inclan** *UMC Utrecht **
N. Hami *UMC Utrecht **
dr. L. Kester *Hubrecht Instituut, Utrecht **
A.V. Balgobind *Hubrecht Instituut, Utrecht **
J. Korving *Hubrecht Instituut, Utrecht **
N. Proost *NKI, Amsterdam*
H. Begthel *Hubrecht Instituut, Utrecht **
L.M. van Wijk *LUMC Leiden*
S. Arístin Revilla *Hubrecht Instituut, Utrecht **
R. Theeuwens *NKI, Amsterdam*
dr. M. van de Ven *NKI, Amsterdam*
M.J. van Roosmalen *UMC Utrecht*
dr. B. Ponsioen *UMC Utrecht **
dr. V.W.H. Ho *Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada*

prof.dr. B.G. Neel *Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada & NYU Langone Health, New York, USA*
dr. T. Bosse *LUMC Leiden*
dr. K.N. Gaarenstroom *LUMC Leiden*
dr. H. Vrieling *LUMC Leiden*
dr. M.P.G. Vreeswijk *LUMC Leiden*
prof.dr. P.J. van Diest *UMC Utrecht*
prof.dr. P.O. Witteveen *UMC Utrecht*
dr. G.N. Jonges *UMC Utrecht*
prof.dr. J.L. Bos *UMC Utrecht **
prof.dr.ir. A. van Oudenaarden *Hubrecht Instituut, Utrecht **
prof.dr. R.P. Zweemer *UMC Utrecht*
dr. H.J.G. Snippert *UMC Utrecht **
dr. W.P. Kloosterman *UMC Utrecht*
prof.dr. J.C. Clevers *Hubrecht Instituut, Utrecht **
** Tevens betrokken bij Oncode Instituut, Utrecht*
***deze auteurs hebben een gelijke bijdrage geleverd*

Ovariumcarcinoom is een heterogene tumor die meestal pas in een vergevorderd stadium wordt gediagnosticeerd. Experimentele invitromodellen die waarheidsgetrouw de belangrijkste kenmerken en de tumor heterogeniteit behouden, zijn beperkt beschikbaar en het opzetten van nieuwe modellen is weerbaarstig gebleken. Wij presenteren een protocol waarmee op efficiënte wijze en gedurende lange termijn ovariumcarcinoom organoïden (3D-cellijnen) kunnen worden gekweekt.

Methode

Tumorweefsel, ascites en pleurvocht van patiënten met ovariumcarcinoom werd verzameld voorafgaand aan of na afloop van behandeling met chemotherapie. Een deel van de tumor werd gedissocieerd en in kweek gebracht als organoïden. Organoïden zijn driedimensionale celkweken van

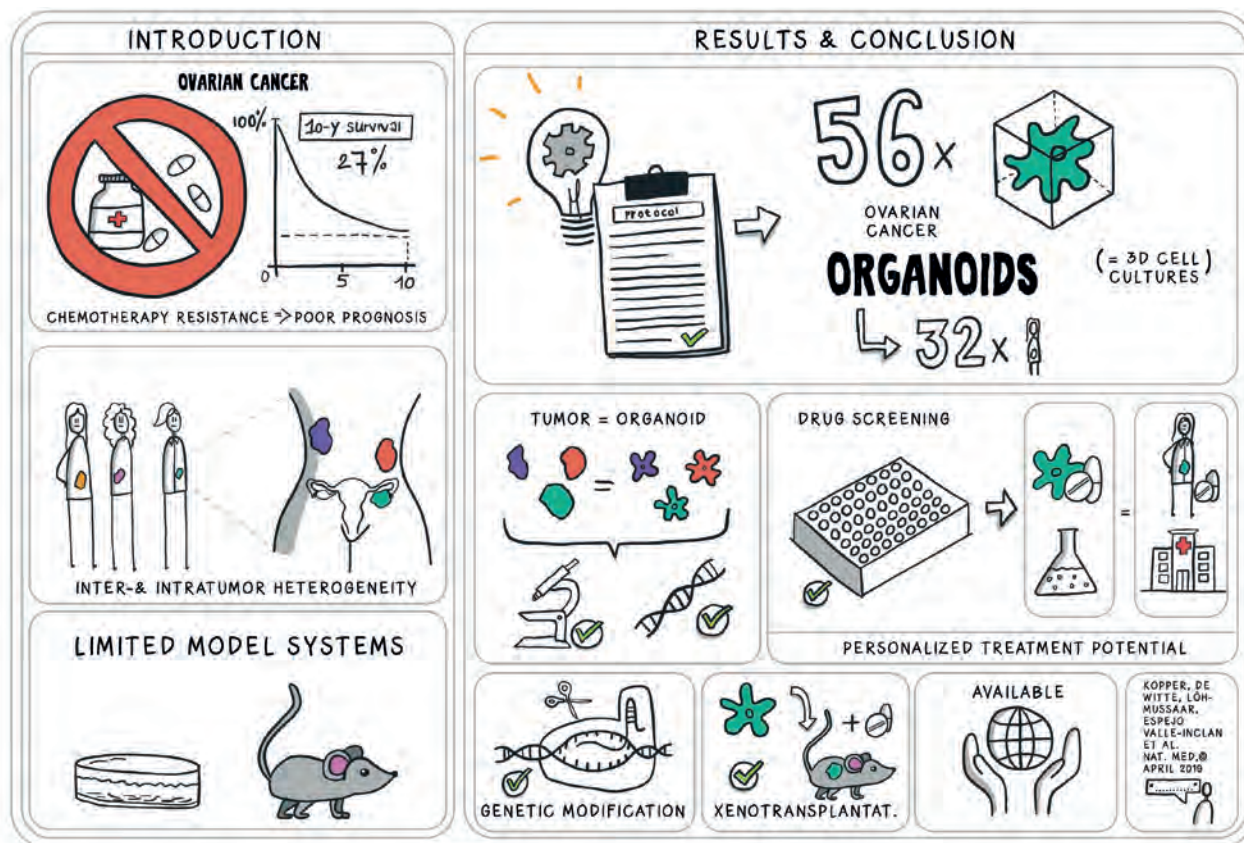
normaal of tumorweefsel, die voor de groei ondersteund worden door een cocktail van groeifactoren. Voor dit protocol werd een nieuw type medium samengesteld dat de groei van ovariumcarcinoomorganoïden stimuleert. Het overige tumormateriaal werd gebruikt voor DNA-isolatie en histopathologische analyse teneinde de correlatie tussen organoïde en corresponderende tumor vast te stellen. Er werd *whole genome sequencing* verricht op het DNA van organoïde, tumor en bloed. Organoïden werden blootgesteld aan chemotherapeutica en gerichte medicijnen en werden geëvalueerd met de *Cell Titer Glo Assay*. Tevens werden organoïden in muizen getransplanteerd en behandeld om de *in vivo*-response op therapie te analyseren.

Resultaten

Met het gepresenteerde protocol hebben we 56 organoïde lijnen van 32 patiënten gedurende lange termijn gekweekt. Alle belangrijke subtypen van ovariumcarcinoom zijn hierbij vertegenwoordigd. Ovariumcarcinoomorganoïden bezitten de belangrijke histologische en genomische kenmerken van de tumorlaesies waar ze van zijn afgeleid en ze vertegenwoordigen de intra- en interpatiëntheterogeniteit van de ziekte. Ovariumcarcinoomorganoïden kunnen gebruikt worden voor medicijnstudies en in response op carboplatinum/paclitaxel-chemotherapie in de eerste lijn, vertonen ze tumorsubtypeafhankelijke reacties. Daarnaast kon het ontstaan van chemotherapieresistentie bij een patiënt, worden gemeten in medicijnstesten op organoïden die op meerdere tijdstippen waren afgeleid. Tot slot kunnen ovariumcarcinoomorganoïden in muizen worden getransplanteerd, waardoor *in vivo*-medicijnstudies verricht kunnen worden.



Chris de Witte



Conclusie

Organoïden van diverse subtypen ovariumcarcinoom zijn te kweken en analyseren middels het beschreven protocol. Deze studie toont de potentiële toepassing van ovariumcarcinoomorganoïden voor onderzoek en gepersonaliseerde geneeskunde.

Belangenverstrengeling

Auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling. Onderzoek werd gefinancierd door: Stand Up To Cancer (SU2C), KWF Kankerbestrijding en de Stichting Gieskes Strijbis Fonds.

Oorspronkelijk gepubliceerd in *Nature Medicine*, april 2019. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0422-6>.

Vervolg van p. 226, *GIS-echo (uterine bathing) voorafgaand aan IVF- of ICSI-behandeling bij vrouwen met endometriose*

tussen de twee groepen. In de interventiegroep waren er twee bijwerkingen gedurende de procedure, tegenover geen bijwerkingen in de placebogroep (3,3% tegenover 0,0%, p-waarde 0,173). Eén vrouw had een vasovagale reactie door hevige pijn, een andere vrouw had last van vaginaal bloedverlies de dag na de procedure.

Conclusie

Er was geen aantoonbaar effect van *uterine bathing* middels een GIS-echo vergeleken met een placebo-echo op het percentage levendgeborenen na een verse-embryoterugplaatsing in vrouwen met endometriose.

Discussie

De studie werd voortijdig beëindigd na een formele interim-analyse. Het continueren van de studie werd als onhaalbaar beschouwd. De studiegrootte is onvoldoende om definitieve conclusies te kunnen trekken met betrekking tot het effect van *uterine bathing* middels een GIS-echo op het percentage levendgeborenen na een verse-embryoterugplaatsing in

vrouwen met endometriose (ASRM-graad I-IV) die een IVF- of ICSI-behandeling ondergaan.

Bredere implicaties

In deze studie werd geen voordeel gevonden van het verrichten van een GIS-echo voorafgaand aan een IVF- of ICSI-behandeling bij vrouwen met endometriose.

Financiering en belangenverstrengeling

Dit was een *investigator initiated* studie.

IQ Medical Ventures leverde de ExEm-Gel®-kits kosteloos. Lambalk geeft aan sprekersvergoeding te ontvangen van Ferring. Daarnaast ontvangt hij onderzoek beurzen van Ferring, Merck and Guerbet.

Mijatovic rapporteert reis- en spreekkosten en een onderzoek beurs van Guerbet te ontvangen.

Mol wordt ondersteund door een NHMRC Practitioner Fellowship (GNT1082548). Mol geeft tevens adviesopdrachten uit te voeren voor ObsEva, Merck, Merck KGaA en Guerbet en ontvangt reis- en onderzoek ondersteuning van ObsEva, Merck en Guerbet.

De andere auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

Onevenwichtige transfusie bij monochoriale tweelingzwangerschappen

L.S.A. Tollenaar MSc LUMC, Leiden

prof. dr. E. Lopriore LUMC, Leiden

prof. dr. D. Oepkes LUMC, Leiden

dr. F. Slaghekke LUMC, Leiden

Monochoriale tweelingen delen een placenta en zijn met elkaar verbonden door middel van anastomosen op het placentaoppervlak. In de normale situatie is de bloedtransfusie tussen de twee foetussen in evenwicht. Echter, bij een deel van deze monochoriale tweelingzwangerschappen zijn de vaatverbindingen verkeerd aangelegd, waardoor de transfusie uit balans raakt: foetus A staat meer bloed af aan foetus B dan dat er weer terugkomt. Deze disbalans in foeto-foetale transfusie kan zich uiten in twee verschijningsvormen.

De meest bekende variant is het tweelingtransfusiesyndroom (TTS). TTS ontstaat bij 10% van de monochoriale tweelingen.¹ Bij TTS zijn de verkeerd aangelegde anastomosen groot.² Hierdoor gaat er in een relatief korte tijd te veel bloed van de TTS-donor naar de TTS-recipient. De donor gaat hierdoor weinig plassen (oligurie) en ontwikkelt een oligohydramnion. Bij de ontvanger gebeurt het tegenovergestelde: deze foetus plast te veel (polyurie) en creëert daarmee een polyhydramnion. Dit ziektebeeld kan antenaal gedetecteerd worden door echoscopisch te kijken naar de hoeveelheid vruchtwater en blaasvulling.³ Onbehandeld bedraagt de mortaliteit van TTS 75-100%.⁴ De hogere sterfte wordt veroorzaakt de grotere kans op het breken van de vliezen voor 24 weken, extreme vroeggeboorte en intra-uteriene vruchtdood van één of beide foetussen. De standaardbehandeling voor TTS is de foetoscopische laserbehandeling waarbij tijdens een laparoscopie de placentaire anastomose tussen de foetussen worden doorgebrand. De overleving na laserbehandeling bedraagt 75%.⁵ TTS-tweelingen die behan-

deld zijn met laser worden gemiddeld bij 32 weken geboren. De kans op een ernstige neurologische ontwikkelingsachterstand na laserbehandeling is dit moment 6%.⁶

De tweede variant van onevenwichtige tweelingtransfusie is het relatief recent ontdekte tweelinganemie-polycythemie-sequentie (TAPS). Bij TAPS zijn de verkeerd aangelegde placentaire anastomosen minuscule (diameter < 1 mm).⁷ Door deze kleine anastomosen gaat er langzaam te veel bloed van de TAPS-donor naar de TAPS-recipient. Hierdoor wordt de TAPS-donor chronisch anemisch en de TAPS-recipient chronisch polycythemisch. TAPS presenteert zich klassiek met de geboorte van bleke en een rode neonat (figuur 1).

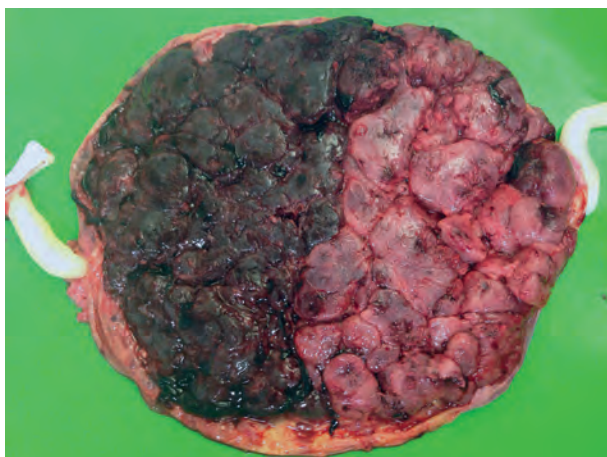


Figuur 1. Een monochoriale tweeling met spontane TAPS. Links de polycythemische recipient, rechts de anemische donor.

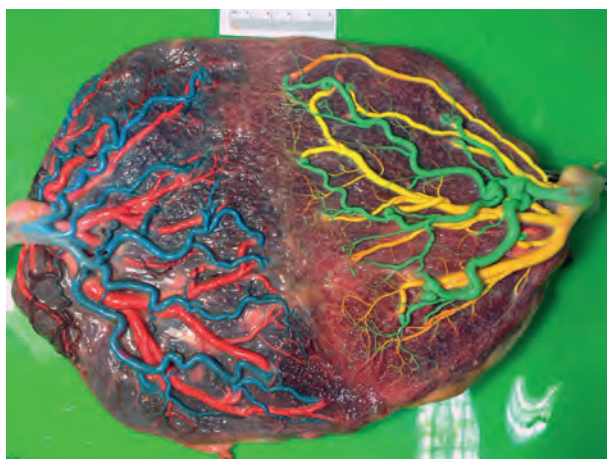
In tegenstelling tot TTS zijn er bij TAPS geen grote vruchtwatersverschillen. TAPS kan spontaan ontstaan in 3-5% van de monochoriale tweelingzwangerschappen, maar kan ook iatrogen optreden na laserbehandeling voor TTS, waarbij heel kleine vaatverbindingen tijdens de procedure gemist zijn.⁸ De antenatale diagnose TAPS is gebaseerd op het echoscopisch meten van afwijkende bloedstroomsnelheden door de arteria-cerebrimedia, waarbij een verhoogde stroomsnelheid wordt gezien bij de TAPS-donor en een verlaagde stroomsnelheid bij de TAPS-recipient.⁹ TAPS is postnataal te diagnosticeren op basis van een groot hemoglobineverschil (verschil > 5 mmol/L), een hoog reticulocytenratio (>1,7) en twee specifieke placentakenmerken: slechts minuscule anastomose(n) en een duidelijk kleurverschil op de mater-



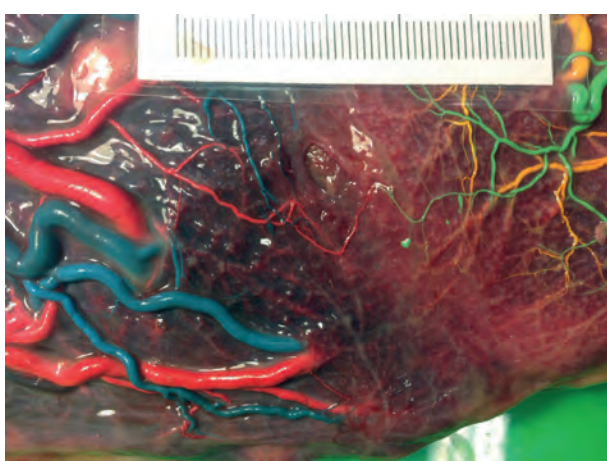
Lianne Tollenaar



Figuur 2. De maternale zijde van de placenta van een spontane TAPS-tweeling. De linkerhelft is van de recipiënt, de rechterhelft is van de donor.



Figuur 3. Kleurverfonderzoek van een placenta van een spontane TAPS-tweeling. Links de recipiënt, rechts de donor. Er is slechts één minuscule anastomose aanwezig.



Figuur 4. De minuscule arterio-veneuze (groen > rood) anastomose die verantwoordelijk is voor TAPS.

nale zijde van de placenta (figuren 2, 3, 4).^{10,11} Langetermijn-onderzoek bij TAPS-overlevers laat zien dat een ernstige neurologische ontwikkelingsachterstand voorkomt bij 9% deze kinderen. Daarbij zijn de TAPS-donoren fors in het nadeel; zij hebben een verhoogde kans op bilaterale doofheid (15%) en op een milde tot ernstige cognitieve beperking (35%).¹² Het is niet duidelijk wat de beste antenatale behandeling voor TAPS is.

Referenties

- Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Done E, Boes AS, Hecher K, Gratacos E, Lewi P, Deprest J. *The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study.* Am J Obstet Gynecol. 2008;199(5):514 e1-8.
- Zhao DP, de Villiers SF, Slaghekke F, Walther FJ, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. *Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas.* Placenta. 2013;34(7):589-93.
- Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. *Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome.* Am J Obstet Gynecol. 2003;188(5):1333-40.
- Berghella V, Kaufmann M. *Natural history of twin-twin transfusion syndrome.* J Reprod Med. 2001;46(5):480-4.
- Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, Klumper FJ, DeKoning P, Devlieger R, Kilby MD, Rustico MA, Deprest J, Favre R, Oepkes D. *Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial.* Lancet. 2014;383(9935):2144-51.
- van Klink JM, Koopman HM, Rijken M, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. *Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome.* Twin Res Hum Genet. 2016;19(3):255-61.
- Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandenbussche FP. *Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence.* Placenta. 2007;28(1):47-51.
- Tollenaar LS, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Haak MC, Oepkes D, Lopriore E. *Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome.* Twin Res Hum Genet. 2016;19(3):222-33.
- Tollenaar LSA, Lopriore E, Middeldorp JM, Haak MC, Klumper FJ, Oepkes D, Slaghekke F. *Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(6):788-93.
- Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. *Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS).* Prenat Diagn. 2010;30(3):251-5.
- Tollenaar LS, Zhao DP, Middeldorp JM, Slaghekke F, Oepkes D, Lopriore E. *Color Difference in Placentas with Twin Anemia-Polycythemia Sequence: An Additional Diagnostic Criterion?* Fetal Diagn Ther. 2016;40(2):123-7.
- Tollenaar LSA, Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Haak M, Klumper FJ, Tan RN, Rijken M, Van Klink JMM. *High risk of long-term impairment in donor twins with spontaneous twin anaemia polycythaemia sequence.* (submitted). 2019.

Toets van een lang bestaande hypothese

Verloopt RhD-immunisatie inderdaad ernstiger in een volgende zwangerschap?

C. Zwiars MD PhD LUMC, Leiden en Sanquin Research, Amsterdam

Y.M. Slootweg MSc LUMC, Leiden en Sanquin Research, Amsterdam

J.M. Koelewijn PhD Sanquin Diagnostic Services, Amsterdam.

P.C. Ligthart Sanquin Research en Sanquin Diagnostic Services, Amsterdam.

prof. dr. J.G. van der Bom LUMC, Leiden en Sanquin Research, Leiden

prof. dr. C.E. van der Schoot Sanquin Research, Amsterdam

I.L. van Kamp MD PhD LUMC, Leiden

prof. dr. E. Lopriore LUMC, Leiden

prof. dr. D. Oepkes LUMC, Leiden

prof. dr. M. de Haas LUMC, Leiden en Sanquin Diagnostic Services, Amsterdam

RhD-immunisatie wordt gekenmerkt door maternale antistoffen tegen foetale erythrocyten. De hieruit volgende hemolyse leidt onbehandeld tot foetale of neonatale anemie, en/of tot neonatale hyperbilirubinemie.

Al decennia bestaat de aanname dat dit ziektebeeld, hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP), in elke opvolgende zwangerschap ernstiger verloopt. Maar is dit inderdaad het geval?

Methoden

Deze studie was onderdeel van de nationale OPZI-2.0-studie, waarin alle zwangeren met RhD-antistoffen tussen 1 juli 2014 en 31 maart 2015, en tussen 1 augustus 2015 en 28 februari 2017, werden geïncludeerd. Informatie over alle eerdere zwangerschappen van deze vrouwen werd verzameld. Zwangeren met twee of meer zwangerschappen, gecompliceerd door RhD-antistoffen waren geschikt voor de huidige analyse. Met de *Wilcoxon Signed Rank test* kon het verschil in ernst van HZFP, tussen de eerste en de volgende geïmmuniseerde zwangerschap, vergeleken worden. Risicofactoren voor ernstige ziekte in de volgende zwangerschap werden door middel van multivariate analyse onderzocht.

Resultaten

Het cohort bestond uit 150 RhD-positieve kinderen van 62 RhD-negatieve vrouwen met RhD-antistoffen. In de meeste gevallen werden volgende zwangerschappen inderdaad gecompliceerd door ernstigere HZFP ($P < 0,001$), echter lang niet altijd. Bij 44% van de vrouwen bleef de ernst namelijk gelijk, of werd deze zelfs minder. Zwangeren waarbij de antistoffen tussen de eerstetrimesterscreening en de screening in de 27e week waren ontstaan, dus nog voordat anti-D-profylaxe kon worden toegediend, hadden het grootste risico op ernstigere HZFP in de volgende zwangerschap ($P < 0,001$). Het hoogste ADCC-resultaat bleek een belangrijke voorspeller voor ernstige HZFP: indien de ADCC niet hoger werd dan 10% in de eerste geïmmuniseerde zwangerschap, had 74-99% van de volgende RhD-positieve kinderen geen intra-uteriene transfusie nodig.

Conclusie & discussie

Hoewel HZFP meestal ernstiger verloopt in een volgende zwangerschap, blijkt dit niet van toepassing te zijn op 44% van de vrouwen met RhD-antistoffen. Op basis van het moment waarop de immunisatie optreedt, de ernst van HZFP in de eerste geïmmuniseerde zwangerschap en het hoogste ADCC-resultaat in die zwangerschap, kan een inschatting worden gemaakt van het klinisch verloop in een volgende zwangerschap.



Carolien Zwiars

Lunchen met Louis Schellekens, gynaecoloog en mecenas

Mieke Kerkhof

Historische beelden: privé archief Louis Schellekens. Overige fotografie Arnaud Mooij, Echt Mooij Fotografie

December 2018. Het bestuur van de Wim Schellekens Stichting vraagt mij of ik Louis Schellekens wil interviewen. Met het zilveren jubileum van de Wim Schellekens Stichting in het vizier, moet er extra aandacht komen voor vader Wim en zoon Louis Schellekens. Vereerd neem ik de opdracht aan, mij realiserend dat ik totaal geen voorkennis heb. Wie is Wim en wie is Louis? Wie zijn die inspirerende mannen, die hun protegés, jonge onderzoekers in de gynaecologie, maar blijven spekken met hun gulle gaven? Hoog tijd voor een grondige exploratie.

De ontmoeting

Dus ga ik naar Limburg. Bij de provinciegrens word ik al warm. 'De Limburgers heten u welkom,' zo lees ik, dat klinkt toch heel veel gastvrijer dan de tekst op al die andere provincieborden. Het is een nuanceverschil, maar 'Welkom in de provincie Noord Brabant' vind ik onpersoonlijker. In Voerendaal staat Louis al op de uitkijk. Vorstelijk word ik verwelkomd in zijn smaakvol ingerichte, kraakheldere huis. Onmiddellijk voel ik een goede sfeer. Ik zie mooie kunst uit binnen- en buitenland, ik zie voorwerpen uit het verleden en de huidige tijd, fijne meubels, mooie vloerkleden, allerlei

grappige details, maar bovenal zie ik Louis, die ik meteen mag tutoyeren.

Louis laat mij voorgaan door de glazen deur van de hal naar de woonkamer. Een langwerpige sticker, daarop bevestigd, adviseert ons een duwende beweging te maken. Het is alsof er iets ontsloten gaat worden. De Schellekensgeschiedenis zal voor mij niet lang meer in nevelen gehuld zijn...

Louis heeft zich op mijn komst voorbereid. Op tafel liggen enkele belangrijke documenten: oude artikelen, proefschriften, een fotoboek. Allemaal voor mij! Ik mag ze voor langere tijd lenen en er vrij uit putten. Leuker kan Louis het voor mij niet maken. 'Zeg, Mieke, het is nu een mooi moment om de koffie te laten doorlopen,' stelt hij vast.

Louis heeft de regie, ik had allerlei vragen bedacht, zoals het een goed onderzoeksjournalist betaamt, maar krijg weinig kans om ze te stellen. Dat is geen punt, want hij vertelt aantekelijk enthousiast.

Louis steekt snel van wal, we hebben immers een boel te bespreken. Dus om nou over koetjes en kalfjes te beginnen, dat zou zonde van de tijd zijn. Ik bied hem aan om straks ergens te gaan lunchen, maar Louis heeft zelf al een 'eenvoudig soepje' gemaakt voor tussen de middag.





Wim Schellekens, naamgever van de Stichting en vader van Louis.

Dr. Wim Schellekens (1891-1977)

- geboren in Vught
- artsexamen Universiteit van Amsterdam
- Rode Kruis Ziekenhuis bij Parijs
- 1917 assistent chirurgie (Rutgers), assistent gynaecologie (Maasland)
- 1919 dissertatie *TBC glandula parotis*
- 1928-1956 hoofd afdeling gynaecologie en obstetrie van het Johannes de Deo Ziekenhuis in Den Haag

Vader Wim werd in het jaar 1891 geboren te Vught. Louis overhandigt mij een oud klein fotoalbumje met de tekst 'Opa als gynaecoloog'.

Wim was in de Eerste Wereldoorlog werkzaam bij het Rode Kruis als assistent-geneeskundige in een militair hospitaal bij Parijs, waar nu de wijk *La Défense* gevestigd is. De slachtoffers uit de Franse loopgraven werden in een particulier landhuis, Villa Precatalans, verzorgd. Louis vertelt dat de vrijzeldde extremiteiten al op de slagvelden door barbiers werden geamputeerd. In 1916 verminderde, door de invoering van de tetanusvaccinatie, de mortaliteit op het slagveld van 95% naar 5%.

Wim werd in 1917 assistent-chirurg in Den Haag, bij Rutgers en verleende hand- en spandiensten voor de gynaecologen. Gynaecoloog en collega Maasland deed al snel de 'nachtelijke verloskunde' aan hem over. En zo kon het verkeren dat Wim toch voor het vak gynaecologie koos, terwijl hij aanvankelijk de heilkunde ambiëerde.

Louis vertelt over de Haagse tijd van zijn vader: 'Echte Haagse heren hadden puntboorden. Mijn vader had een slap boordje.' Wim werd in Haagse kringen als een informele Brabander gezien, hij zou te ordinair zijn.

Wim was een begenadigd operateur. Hij voerde grote oncolo-

gische operaties uit en was zeer bedreven in de vaginale chirurgie, evenals zijn tijdsgenoot Van Bouwdijk Bastiaanse in Amsterdam. Hij kon met de diverse collegae goed overweg.

Wim was fel anti-Duits. Tijdens de Tweede Wereldoorlog verschaftte hij de Duisters geen inzage in medische dossiers. Samen met de chirurg en de internist (Peutz, bekend van het syndroom van Peutz) weigert hij dat ten enen male. De directeur van het Westeinde, een zekere Ficq, verzocht het trio om de vijand te dienen. De drie mannen hebben tegen Ficq gezegd: 'Kies voor óns standpunt, anders maken wij wereldkundig dat je heult met de Duitsers. Dan weet je wat je te wachten staat.'

Wim Schellekens was van 1928-1956 hoofd van de afdeling gynaecologie en obstetrie van het katholieke Johannes de Deo Ziekenhuis in Den Haag, dat in 1969 werd omgedoopt tot Westeinde Ziekenhuis. Hij heeft hier onder meer samengewerkt met Theo van Sante, die later naar Heerlen ging. Ook Theo van Sante was goed in de vaginale chirurgie. Louis leerde veel van hem en *'deed vijf VUE's per dag, drie kwartier uit en thuis.'*

Schellekens stichtte in de jaren 33-34 het Mariapaviljoen met op de begane grond verloskunde, op de tweede etage, zoals Louis het beschrijft, de 'schone gynaecologie,' en op de tussenlaag 'een rommelafdeling,' waar mastitis- en endometritispatiënten lagen en ook de arts-assistenten in hun piketkamer. Het ziekenhuis was *'je van het'*, de *crème de la crème* werd daar opgenomen, zoals bijvoorbeeld de eega's van ministers en diplomaten. Ook de collegae Mastboom, Seelen, Kok waren hier door de jaren heen werkzaam. Louis was tijdens de bouw van het Maria paviljoen zes jaar oud en ging op de bouwplaats tegeltjes jatten om daarmee te knutselen.



Dr. Louis Schellekens (*1929)

- lagere school en gymnasium in Den Haag
- 1947 eindexamen (vertraagd door WO II)
- 1955 artsexamen Rijksuniversiteit Utrecht
- 1955-1956 opleiding Westeinde ZH (vader en Mastboom)
- 1956-1959 opleiding AZU (prof. Plate)
- 1959 chef de clinique Heerlen (Th van Sante)
- 1960 promotie (bloeddrukverlagende geneesmiddelen in de zwangerschap)
- 1969 chef de clinique Radboud (gynaecologie, endocrinologie en infertilititeit)
- 1971 terug naar Heerlen (prolactineremming, EDA, hyperandrogenisme)
- 1977-1983 bestuur NVOG
- 1987 UHD Nijmegen
- 1992 pensioen

Van de vader stappen we over op de zoon. Hierboven een recente foto van Louis, dit jaar gemaakt door een professionele fotograaf, die wij, bij gelegenheid van het jubileum op zijn dak hebben gestuurd.

Louis is in 1929 geboren en is als vijfde kind, de jongste in het rijtje. Hij heeft twee broers en twee zussen, die samen zestien kinderen hebben. Zijn oudste broer is pater Jezuiet. In 1947 doet Louis eindexamen, gevolgd door het artsexamen in 1955. Hij is qua studie geïnspireerd door zijn vader, is penningmeester bij studentenvereniging Veritas, door een maagzweer, opgelopen in het jolige studentenleven, wordt hij afgekeurd voor de militaire dienst. Na zijn artsexamen komt hij bij zijn vader in opleiding, onder Trees Dunselman, zus van Gerard Dunselman sr.

Louis vertelt: 'Ik kreeg gewoon op mijn donder als dat nodig was. Het ging heel goed, er waren geen spanningen, er was een goede balans tussen werk en privé. Ik leefde heel inten-

sief om de nacht- en weekenddiensten heen. Na een jaar en drie maanden ging mijn vader met pensioen. Ik wilde niet bij de inboedel van het ziekenhuis gaan horen en ging voor driejaar naar Plate in Utrecht. Plate was rechtschepen, ik heb veel van hem geleerd. Maar hij was wel een droogkloot.' Louis vertelt verder: 'Door Theo van Sante werd ik naar Heerlen gehaald. In november 1959 reed ik door de oude mijnstreek en zag rookpluimen in de regio. Ik dacht: 'Tjonge-jonge, moet ik het hier uithouden? Toen werd het lente en was het er mooi.'

Louis heeft veel gynaecologen opgeleid. Van 1959 tot 1969 werkzaam in Heerlen, van 1969 tot 1971, onder Mastboom, werkzaam in Nijmegen.

Op wintersport ontmoette hij de directeur van het Heerlense ziekenhuis. Deze zei, bij terugkomst in Limburg, tegen Theo van Sante: 'Ga jij naar Nijmegen en haal Louis terug.' Louis beschrijft Theo - zijn opleider en maat - als een *grand old man*, waarmee hij een erg goed contact heeft. Louis kiest weer voor Heerlen, men is daar verder met het vraagstuk van de abortus provocatus: er is daar vanaf 1967 al een abortuscommissie. Bovendien lukt het toch niet om een lectoraat in Nijmegen te krijgen door stagnatie in de staf.

Promotie Louis

Het proefschrift van Louis verdient een aparte behandeling in dit artikel. Louis droeg het op aan zijn moeder en aan zijn vader en leermeester. In de huidige tijd zou je vader Wim zijn *influencer* kunnen noemen. Het proefschrift van Louis, zijn eigen exemplaar, is een prachtig document. Louis heeft er de tafelschikking van zijn diner bij ingeplakt, alsmede talrijke foto's. Het staat vol handtekeningen van de aanwezigen, het bevat een feestgids met hilarische varia.

Het titelblad van de feestgids is 'goedgekeurd door de para-

nymphen.' De varia, opgenomen in de feestgids, zijn nog altijd actueel:

Een dokter is iemand die niets weet over bijna alles en een doctor is iemand die veel weet over bijna niets.

Huis en have worden van vader geërfd, maar een verstandige vrouw komt van de Heer.

En deze, speciaal voor vrouwenartsen:
Spreek tegen elke vrouw of je verliefd op haar bent, tegen elke man alsof hij je verveelt.

Heerlen

In 1971 keert Louis terug naar Heerlen en doet ondermeer onderzoek naar prolactineremming. Hierover zegt hij: "Door de publicaties met Rolland werd Parlodel (met werkzame stof bromocriptine) door de Food and Drugs Agency (FDA) zelfs toegelaten tot de Amerikaanse markt. Hierover zegt hij: 'Dat leverde Sandoz veel op, maar ook mij.'

Over de introductie van epiduraal analgesie zegt hij: 'De ruim honderd Amerikaanse vrouwen afkomstig van de naburige NATO-basis, wilden wel pijnloos bevallen. Een assistent in opleiding, later gevestigd in Weert, had in Boston de techniek bekeken en een instrumentje meegebracht. De arts-assistenten gynaecologie in Heerlen leerden allen deze techniek tijdens hun opleiding en hadden dus de anesthesisten hier niet voor nodig.'

Radboud

De jaren 1987-1992, terug in het Radboud waren hele vruchtbare. Hij had daar een riantie positie. Dikwijls werd hem gevraagd: wat vind jij ervan ouwe rot?

'Als 't moeilijk werd, zei ik, ah... dat is lastig, dat moet je echt aan de professor vragen.'

Wim Schellekens Stichting

Over het oprichten van de Stichting zegt Louis:

'Ik had volgens de berekeningen nu dood moeten zijn. Heb een pensioenfondsjie voor mezelf, heb iets aan de familie gedoneerd en aan mijn vrienden in Tanzania.' Daar is Louis wel twaalf keer geweest. Hij droeg bij aan het opleiden van tropenartsen.

'Er bleef een substantieel bedrag over. Mijn adviseur zei doe er goeds mee, anders graait de fiscus alleen maar. En zo ontstond het grondkapitaal van de Stichting. Ik heb groot respect voor de school die mijn vader heeft voortgebracht, en daarom heb ik zijn naam eraan gegeven.'

De doelstelling is het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek en het verdiepen van kennis binnen elk aandachtsgebied van het specialisme gynaecologie en obstetrie.. Louis gaat verder: 'Ik ben heel tevreden met de activiteiten en prestaties van de Stichting over de afgelopen 25 jaar. Mijn verwachtingen zijn dus ruimschoots vervuld. Aanvankelijk, toen ik de Wim Schellekens Stichting oprichtte, heb ik mij zelf actief ingezet voor realisatie van de doelstellingen.

Nu en in de toekomst worden de belangen behartigd door het Bestuur en de Wetenschappelijke Raad. Zij omarmen diezelfde doelstellingen. Ik wens het Bestuur en de Weten-



De Wim Schellekens Stichting

De stichting werd in 1994 opgericht ter nagedachtenis aan dr. W.M.J. Schellekens, van 1926 tot 1956 hoofd van de afdeling Verloskunde en Gynaecologie van het Westeinde Ziekenhuis in Den Haag. Het doel van de Stichting is het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek en het verdiepen van kennis binnen elk aandachtsgebied van de gynaecologie.

De stichting tracht dit doel te verwezenlijken door o.a.:

- het sponsoren van lezingen;
- het uitnodigen van een *visiting* professor;
- het periodiek toekennen van prijzen als beloning voor een publicatie of onderzoek op het gebied van de verloskunde, gynaecologie of de menselijke voortplanting;
- het geven van financiële steun voor wetenschappelijk onderzoek.

Elke pijler van de NVOG wordt eens in de twee jaar door de Stichting gesponsord.

Samenstelling Stichtingsbestuur

Toine van der Stee, vz., Joost Smeets, penn. Frans Jongen, lid

Samenstelling Wetenschappelijke Raad

Didi Braat, vz., Jacques Maas, secr., Marjolein Kagie, Kirsten Kluivers, Marc Spaanderman, Aukje Meijerink (VAGO-lid)

Vaste adviseur

Louis Schellekens (zeer actief en meedenkend)



schappelijk Raad toe dat ze, bij het benoemen van nieuwe bestuursleden, jonge enthousiaste mensen aantrekken, die het vaandel overnemen.'

Hij voegt eraan toe: 'Ons specialisme is heel breed en daarom gesplitst in verschillende aandachtsgebieden, wat ten goede komt aan de patiëntenzorg en aan de verdere ontwikkeling van het specialisme. Toch lijkt het mij belangrijk dat in iedere maatschap de patiënt in een breed kader wordt gezien, door een specialist met een *all-round* visie.'

Hobby's

Louis vertelt in enkele uren zijn hele levensloop. Het kost me druk pennen om hem bij te houden. Als een ware journalist beschrijf ik blad na blad. Ik hang aan zijn lippen en realiseer me dat het een dag is met een gouden randje.

Hij loopt met mij langs zijn kasten en toont zijn liefhebberij voor fietsen en auto's. Diverse schaalmodellen van oldtimers kruisen mijn blik. De peetoom van Louis was in 1946 de eerste Nederlandse importeur van Vespa scooters en daarom heeft hij ook twee schattige scootertjes op een schap staan. De koperen microscoop van zijn vader blinkt op de onderste plank van de boekenkast, met op de achtergrond de complete serie van Lou de Jong, *De geschiedenis van het Koninkrijk der Nederlanden in de Tweede Wereldoorlog*. Een wonderlijke combinatie. Van de oorlog heeft Louis weinig 'last' gehad. Hij heeft tulpenbollen en suikerbieten moeten eten, dat wel.

De microscoop ontlokt hem een mooie uitspraak: 'Patholoog-anatomen zijn het geweten van je praktijk.'

Afwisselend is Louis ernstig, dan verschijnt er weer een grote glimlach op zijn gezicht. Het hele huis ademt kleine accenten,

die het verhaal van zijn leven illustreren. Zoals een wijwaterbakje, dat vroeger in alle kamers van katholieke gezinnen aanwezig was, en een nagelborsteltje van de operatiekamer.

Louis dekt zorgvuldig de tafel en trakteert mij op een lunch. Hij leert me het verschil tussen grote en kleine servetten. Een grote servet is voor warme maaltijden, een vingerdoekje voor broodmaaltijden. Hier had ik, als eenvoudige Tukker, totaal geen weet van.

Over vingers gesproken: wat hebben deze handen veel en goed werk verzet. Ik denk bij onze oude collegae weleens 'wat jammer dat al die ervaring uiteindelijk door de dood van ons wordt afgenomen'.

Anekdoten

Louis vertelt me veel anekdoten die ik tot het laatst bewaard heb. Ook heb ik van Louis' assistenten nog het een en ander vernomen.

Louis woonde in Utrecht colleges bij van hoogleraar chirurgie professor Nuboer. (Nuboer was eerst chirurg in 's-Hertogenbosch). Deze gaf een patiëntendemonstratie. Hij vroeg aan een ontblote man: 'Welke slager uit de periferie heeft u deze vreselijke littekens toegebracht?' Waarop de man antwoordde: 'Dat was dokter Nuboer uit Den Bosch.' Nuboer schijnt daarop gezegd te hebben: 'Nooit van gehoord!'

Louis heeft met een van zijn hoogleraren een fikse discussie gehad over een luetisch ulcus dat gelocaliseerd was in de nek van een man. Tijdens een mondeling zei hij dat lues in dit geval geen seksueel overdraagbare aandoening was, maar een beroepsziekte. De betreffende man was namelijk circus-artiest.



Louis was een begenadigd fietser. Hij eiste bijna dat de assistenten met hem megingen door het glooiende Limburgse land. Een assistent kon dat beter niet laten; het was écht nodig om Louis hierin te gehoorzamen. Louis fietste iedereen eruit en hield berg op, zonder hijgen, hele conversaties. De assistenten hadden de tong op de schoenen hangen, konden uitsluitend nog 'ja' en 'o' uitbrengen. Louis was altijd het eerste boven, fris en vrolijk.

Louis praatte veel en was daarin moeilijk te stoppen. Ook tijdens operaties bleef de spraakwaterval gaande. Soms dacht een assistent weleens... 'man hou toch effe je mond.' In het Heerlense Ziekenhuis kon het verkeren dat de chirurgen, die één kamer verderop opereerden, vroegen of het wat stiller kon zijn. Zo was daar ook een anesthesiebroeder met twee gehoorapparaten. Zodra hij Schellekens zag verschijnen, verwijderde hij zijn hulpstukken pontificaal en legde ze op het anaesthesieapparaat.

Je moest uitkijken bij een avondprotocol, bleven er onderwerpen onduidelijk en vroeg je er iets over, dan was je verzekerd van veel werk tot diep in de nacht. 'Had ik maar niks gevraagd', dacht je dan. Op het volgende ochtendprotocol mocht je er dan alles over vertellen. Had je gelijk, dan werd het ook meteen geïmplementeerd in de kliniek.

Conclusie

Louis, een man die ik tot december jongstleden niet kende, heb ik redelijk kunnen doorgronden. Zijn oud-assistenten vullen aan, zij vinden hem:

- betrouwbaar;
- altijd aanwezig voor hen, ook voor *funding* van hun wetenschappelijk onderzoek;

- iemand, die het professionele belang altijd voorop stelt;
- iemand, die met iedereen goed overweg kan;
- een supergoede opleider en motivator'
- een bezitter van uitgebreide parate kennis'
- een allesweter, als het zijn patiënten betreft.

Een mecenas, ook wel patroon genoemd, is een persoon die als beschermheer of -vrouwe van kunstenaars, geleerden of sporters optreedt door hen van financiële middelen te voorzien, zodat ze zich zorgeloos kunnen wijden aan hun schepend werk, wetenschappelijk onderzoek of sportieve loopbaan. De begunstigde artiest, wetenschapper of atleet wordt in dit verband protegé genoemd. (bron: Wikipedia)

Louis, nu 90, vindt dat hij weinig tegenwind heeft gehad. Een herseninfarct, licht instabiel, wat evenwichtsstoornissen. Zijn ogen zijn een probleem: auto rijdt hij alleen nog in de regio en alleen bij daglicht. Het rijbewijs moet binnenkort weer verlengd worden.

'Als ik de laatste keer mijn ogen sluit, heb ik goed geleefd als mens', aldus Louis.

We nemen afscheid. Ik krijg drie zoenen.

'Nou Mieke,' zegt hij, 'ik pak zo mijn driewieler en fiets naar mijn fysiotherapeut. Die heb ik trouwens zelf nog op de wereld geholpen.'

Met oprechte dank aan de collegae Jeroen Degen, Marjolein Kagie, Frans Roumen en Albert Zandvoort voor het leveren van essentiële informatie. Ten slotte dank aan het beste paard van stal, Louis Schellekens, voor het belangeloos openbaren van de familiehistorie en zijn gastvrijheid.

Een retrospectief cohortonderzoek

Zorgt protocol inleiden bij verdenking macrosomie voor reductie perinatale morbiditeit?

A.P.B. Wijering MSc PA-klinisch verloskundige

L.C.M van Egeraat MSc klinisch verloskundige

dr. J. Langenveld gynaecoloog

Allen Zuyderland Medisch Centrum, locatie Heerlen-Sittard/Geleen

Het protocol 'Inleiding van de baring' voor de indicatie macrosomie in het Zuyderland Medisch Centrum te Heerlen is per 1 januari 2016 gewijzigd naar aanleiding van de publicatie van Boulvain et al. (ref). Als er verdenking is op macrosomie (o.b.v. EFW/FAC>P95) wordt de zwangere gecounseld om eventueel de baring in te leiden vanaf 38 weken. Het doel van deze studie was te analyseren of er een reductie heeft plaatsgevonden van de perinatale morbiditeit na de implementatie van het protocol zonder een toename van het aantal kunstverlossingen.

Macrosomie is een risicofactor voor nadelige baringsuitkomsten voor moeder en kind waaronder schouderdystocie en secundaire sectio caesarea.¹ Een electieve sectio kan de nadelige uitkomsten van een vaginale baring met een macrosome neonat voorkomen. De *Number Needed to Treat* (NNT), bij een verwacht gewicht van 4000 gram, is 2345. Bij een (feitelijk) geboortegewicht van 4500 gram is de NNT 3695 sectio's.¹¹ Het risico van schouderdystocie lijkt evenredig te stijgen met het geboortegewicht. Andere nadelige neonatale uitkomsten zijn de incidentie van Erbse parese, noodzaak tot opname op een neonatale *intensive care unit* (NICU), asfyxie en perinatale sterfte.¹²

Het herkennen van een macrosoom kind draagt bij aan adequate zorg voor de zwangere in de preventie van mogelijke neonatale en maternale morbiditeit. Het individuele zorgpad voor de zwangere kan hierop worden aangepast. De mogelijkheden voor detectie van een macrosoom kind tijdens de zwangerschap zijn uitwendig zwangerenonderzoek (handgrepen van Leopold en fundus-symfyse in centimeters) en echoscopisch onderzoek waarbij de biometrie van de foetus wordt opgemeten. Op basis van deze metingen wordt er een schatting gedaan van het verwachte foetale gewicht (EFW).³ De sensitiviteit van de biometrie voor macrosomie bij verdenking macrosomie varieert tussen 12%-75%. De specificiteit laat een variatie tussen 68%-99% zien. De echo, die gemaakt wordt in het derde trimester van de zwangerschap, wordt gezien als een diagnostisch hulpmiddel om macrosomie te identificeren ondanks deze lage sensitiviteit.⁹

Bij verdenking van macrosomie tijdens de zwangerschap, maken internationale richtlijnen veelal onderscheid tussen zwangerschappen gecompliceerd door diabetes en zwangerschappen zonder diabetes. Indien er geen andere indicatie is zoals diabetes, maar alleen de verdenking macrosomie is er

volgens de *NICE guidelines* en RCOG geen reden tot inleiding van de baring.^{8,13}

In juni 2015 publiceerde Boulvain *et al.* de *Big Baby trial*. Inleiding van de baring tussen 37 en 40 weken amenorroeduur liet een daling zien van het aantal schouderdystocieën (RR 0,32, 95%BI 0,15-0,71, p 0,004). Er zijn geen aanwijzingen dat inleiding van de baring de kans op sectio of vaginale kunstverlossingen vergroot, echter de kans op een spontane vaginale baring is groter als de baring wordt ingeleid (RR1,14, 95%BI 1,01-1,29). Er is geen verschil in uitkomsten tussen beide groepen in de incidentie van neonatale asfyxie. Deze metingen betroffen de Apgar lager dan 7 na 5 minuten en pH<7,10.¹

Zowel internationaal als nationaal werd deze publicatie omarmd en als snel vond er implementatie plaats van deze nieuwe inductie-indicatie, zo ook (onterecht) voor multiparae (e.g. Boulvain includeerde alleen primiparae). Ook in het Zuyderland MC werd na een half jaar een protocolwijziging doorgevoerd. Maar er is ook kritiek op de studie, zie ook de publicatie in dit tijdschrift van collega Oosterbaan september 2017. Komt er misschien ook wensgeneeskunde om de hoek kijken, de zorgvraag van de zwangere staat per slot centraal? Nu kon er 'op juiste indicatie' ingeleid worden en niet op basis van 'draaglast/draagkracht'. En is deze inductie-indicatie wel terecht voor een multipara?

Voor ons een reden om dit wetenschappelijk te benaderen met de vraagstelling *heeft de implementatie van de inductie-indicatie 'verdenking macrosomie' geleid tot minder perinatale morbiditeit, zonder dat er een toename is van het aantal kunstverlossingen?* Blijven de resultaten van de *Big Baby Trial* overeind, na implementatie in de praktijk?

Methoden en doelstelling

Het doel van dit onderzoek was, bij verdenking macrosomie, de incidentie van de maternale en neonatale morbiditeit te vergelijken tussen het inleiden van de baring (*intention-to-induction*-groep) en expectatief beleid (controlegroep). Het betrof een retrospectief cohortonderzoek, waarbij de *intention-to-induction*-cohort vergeleken wordt met een historische controlecohort. Op 1 januari 2016 vond implementatie plaats van de inductie-indicatie van de baring vanwege macrosomie. In de *intention-to-induction*-cohort zijn zwangeren geïncubeerd waarbij er een verdenking was op macrosomie en de intentie was om de baring om deze reden in te

leiden, vanaf 1 januari 2016. De historische controlegroep betrof vrouwen in de periode januari 2015 tot december 2015 waarbij er een verdenking was op een macrosomie en die niet ingeleid werden om die reden.

Het onderzoek vond plaats in het Zuyderland MC. Dit is een topklinisch tweedelijnsopleidingsziekenhuis. De baringen in het Zuyderland MC werden begeleid door een team van aios en anios, gynaecologen en klinisch verloskundigen.

Voor de *intention-to-induction*-groep werden zwangeren geïncubeerd waarbij er echoscopisch een verdenking was op macrosomie. De zwangere werd vervolgens gecounseld voor de optie om de baring in te leiden vanaf 38 weken of een expectatief beleid. Inclusiecriteria voor de controlegroep waren zwangeren met verdenking op macrosomie middels het uitwendig zwangerenonderzoek (leopoldmanoeuvres) verdenking positieve discongruentie, eventueel gecombineerd met echografische metingen, biometrie (EFW en/of FAC)>P95.

Exclusiecriteria waren zwangerschappen waarbij er sprake was van diabetes (gravidarum) met medicatiegebruik, ernstige congenitale afwijkingen bij de foetus of wanneer er een contra-indicatie was om te leiden.

De primaire uitkomstmaten waren het aantal vaginale baringen (spontaan/kunstverlossing versus sectio) en de incidentie van schouderdystocie (zonder restschade, plexus brachialislaesie, fractuur). De complicatie schouderdystocie werd gedefinieerd indien er één of meer handgrepen uitgevoerd werden om de schouders geboren te laten worden.

De secundaire uitkomstmaten waren baringsletsel, OASIS (*Obstetric Anal Sphincter Injuries*), episiotomie, hemorragie postpartum gedefinieerd als > 1000 cc (HPP), geboortegewicht, geslacht, macrosomie, opname NICU, asfyxie (pH < 7,10 of Apgarscore < 7 na 5 minuten) en een samengestelde maternale (sectio/OASIS/HPP) en neonatale (schouderdystocie/asfyxie/NICU-opname) uitkomst.

De powerberekening was gebaseerd op een reductie van incidentie van schouderdystocie ten voordele van inleiding

van de baring bij verdenking macrosomie van 8% naar 2%. Bij een power van 0,80 en een alpha van 0,05 betekende het dat er 412 zwangeren nodig waren verdeeld over beide cohorten. Deze aanname was gebaseerd op de hypothese dat inleiden bij verdenking macrosomie de kans op schouderdystocie reduceert, gebaseerd op recente literatuur (Boulvain et al., 2015) en de incidentie binnen de eigen kliniek. De powerberekening is gemaakt met behulp van het programma ClinCalc.com (ClinCalc.com/stats/samplesize.aspx).

Dataverzameling

Inclusie vond plaats middels screening van het partusboek op enerzijds medische of inleidingsindicatie en anderzijds geboortegewicht en geboortepercentielen. Alleen antepartum verdenking op macrosomie werd geïncubeerd. Voor de controlegroep betekende dit dat de medische indicatie 'verdenking macrosomie' leidde tot inclusie en in de *intention-to-induction*-groep de inleidingsindicatie 'verdenking macrosomie' tot inclusie leidde. De gegevens werden verzameld uit het medisch dossier van moeder en kind (MOSOS-P, medview en SAP).

Statistische analyse

De datagegevens zijn geanalyseerd met behulp van het programma SPSS 24.0. De analyse werd verricht volgens het '*intention to treat*' principe.

Eerst werden de basiskarakteristieken vergeleken, daarna zijn de primaire en secundaire uitkomsten van de *intention-to-induction*-groep en controlegroep vergeleken, geanalyseerd en beschreven. Normaal verdeelde numerieke gegevens werden gepresenteerd met een gemiddelde (SD) en dichotome en categorale variabelen met n (%). Analyse van numerieke gegevens werd bij normaal verdeelde variabelen uitgevoerd middels de *independent-t* toets en bij niet-normaal verdeeld middels de non-parametrische Kolmorov-Smirnovtoets. Deze toets werd gekozen op basis van kleine

Tabel 1. Maternale demografische gegevens en obstetrische voorgeschiedenis van onderzoeksgroepen (n (%) of gem. (±SD))

Karakteristieken		Controlegroep (n=123)	<i>Intention-to-induction</i> -groep (n=173)	p ^a
Gemiddelde leeftijd (jaren)		30,2 (±4,6)	30,7 (±4,9)	0,935**
Primipara		56 (46)	85 (49)	0,541
Multipara		67 (43)	88 (57)	
Gemiddelde amenorroeduur (w+d)		39+6 (±1,2)	39+2 (±1,0)	<0,001*
BMI (n=281)		27,7 (±5,7)	27,0 (±6,0)	0,355
Missings		9	6	
Diabetes gravidarum zonder medicatie		6 (4,9)	33 (19)	<0,001*
In anamnese	Spontane baring	45 (67)	70 (80)	0,081
	Kunstverlossing	8(6,5)	9 (5,2)	0,326
	Sectio	10(15)	7 (8,0)	0,137
	Macrosomie	15 (12)	28 (16)	0,337
	Schouderdystocie	10 (8,1)	6 (3,5)	0,080
	HPP 1000-2000cc	6 (4,9)	10 (5,8)	0,863
	HPP >2000cc	2 (1,6)	4 (2,3)	
	OASIS ^b	6 (4,9)	4 (2,3)	0,229

Berekeningen zijn alleen uitgevoerd op bevallingen met complete registratie van de data; op basis van 296 mensen.

Continue variabelen zijn gepresenteerd met gemiddelde met standaarddeviatie (SD). Categorale variabelen zijn gepresenteerd met een n (%).

^a Op basis van multipariteit - ^b OASIS = obstetric anal sphincter injuries - * Chi-kwadrat- of independent-t-toets - ** Kolmorov-Smirnovtoets

onderzoekspopulatie. Categorale uitkomsten werden geanalyseerd met een chi-kwadraattoets.

Vervolgens is er een univariate logistische regressieanalyse uitgevoerd afhankelijk van de uitkomstmaten om het causale verband van de variabelen op de maternale en neonatale complicaties te beoordelen. Primaire (*repeat*) sectio's zullen in de analyse naar baringsuitkomsten niet meegenomen worden om geen vertekend beeld te krijgen. Statistisch significante variaties tussen de twee cohorten uit de univariate analyse werden meegenomen in een multivariate logistische regressieanalyse. Relevante uitkomsten werden uitgedrukt in OR met een 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI). Statistische significantie werd beschouwd bij een p-waarde <0.05.

De medisch-ethische toetsingscommissie van het Zuiderland MC gaf toestemming voor deze retrospectieve cohortstudie binnen Zuiderland MC (document nummer 16-N-230).

Resultaten

In totaal werden 296 zwangeren geïncludeerd in de periode van januari 2014 tot en met december 2016. In de controlegroep (2014/2015) werden 123 vrouwen geïncludeerd en in de *intention-to-induction*-groep (2016) werden 173 vrouwen geïncludeerd. De basiskarakteristieken van de controlegroep en de *intention-to-induction*-groep toonden geen significante verschillen met uitzondering van de zwangeren met diabetes gravidarum zonder medicatie (zie tabel 1).

In de controlegroep was er in 4,9% van de gevallen sprake van diabetes gravidarum zonder medicatie, terwijl dit in de *intention-to-induction*-groep 19,1% was. Een verklaring hiervoor was dat in 2016 het vernieuwde zorgpad diabetes werd geïntroduceerd en er door deze wijziging veel zwangeren met diabetes gravidarum aan het licht kwamen, die eerder onopgemerkt waren gebleven.

Alle zwangere vrouwen hadden een verdenking op macrosomie. In de controlegroep werden 67 (54,5%) zwangeren waarbij er verdenking was op macrosomie niet ingeleid, waar dit in de *intention-to-induction*-groep 30 zwangeren (17,3%) betrof (zie figuur 1). Redenen hiervoor waren: spontaan in partu en wens voor expectatief beleid na counseling voor inductie van de baring. In de controlegroep werden 19 (15,4%) zwangeren ingeleid met als enige reden voor inleiding verdenking macrosomie, tegen 127 (73,4%) zwangeren in de *intention-to-induction*-groep. In de *intention-to-induction*-groep was een logische daling waar te nemen van inleidingen met indicatie naderende serotiniteit, aangezien er meer inleidingen voor macrosomie waren.

De overige indicaties van inleiding in de controlegroep en de *intention-to-induction*-groep waren respectievelijk hypertensieve aandoeningen (6,5% vs 0,6%), minder leven (0,8% vs 0,0%), langdurig gebroken vliezen (PROM) (1,6% vs 2,3%), surmenage (1,6% vs 0,6%), meconiumhoudend vruchtwater (0,8% vs 0,6%) en naderende serotiniteit (13,8% vs 5,7%). Van alle primaire sectio's die verricht zijn (n=11) was de medische indicatie in 7 gevallen wens tot *repeat* sectio. In de overige gevallen waren liggingsafwijkingen de reden om een primaire sectio te verrichten en eenmaal werd een primaire

sectio verricht op verzoek van patiënte in verband met een belaste obstetrische voorgeschiedenis (zie tabel 2).

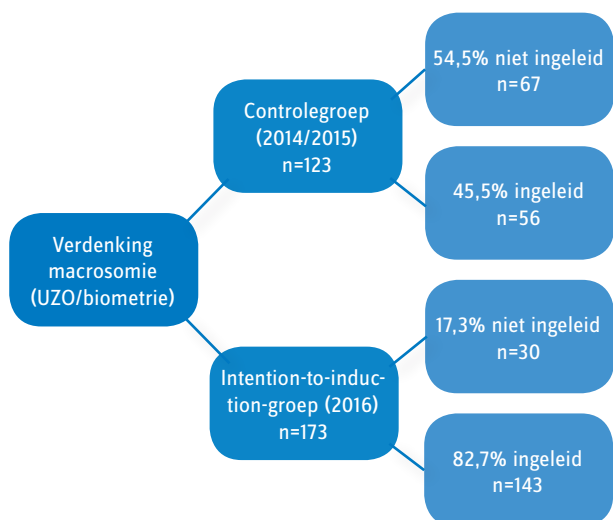
De maternale primaire uitkomst was significant verschillend tussen beide groepen. Het aantal spontane partus was 65% (n=79 van de 121) in de controlegroep versus 72% (n=118 van de 164) in de *intention-to-induction*-groep. In de controlegroep beviel 5,0% (n=6 van de 121) middels een vacuümextractie en 30% (n=36 van de 121) middels een secundaire sectio versus respectievelijk 13% (n=21 van de 164) en 15% (n=25 van de 164) in de *intention-to-induction*-groep (zie tabel 3).

De primaire neonatale uitkomsten lieten een reductie zien van het aantal schouderdystocie bij inleiding van de baring (4,3%, n=7 van de 164) in vergelijking met de controlegroep (13,2%, n=16 van de 121) (OR 0,29, 95%BI 0,12-0,74, p=0,009). Ook de samengestelde neonatale morbiditeit was lager in de *intention-to-induction*-groep (10% vs 22%, p=0,010). Het aantal neonaten waarbij er uiteindelijk sprake was van macrosomie postpartum (geboortegewicht >P95) was in de controlegroep 84% en in de *intention-to-induction*-groep 29%. Dit was significant verschillend (p < 0.001). Er was in beide cohorten geen noodzaak tot NICU opnames. Het gemiddeld geboortegewicht in de *intention-to-induction*-groep was 3945 gram (SD 347 gram) en 4337 gram (SD 356 gram) in de controlegroep (zie tabel 4).

De univariate logistische regressieanalyse liet zien dat het inleiden van de baring een beschermend effect had op de incidentie van een sectio (OR 0.43, 95%BI 0.24-0.76, p=0.004). Ook was er een afname van het aantal episiotomieën in de *intention-to-induction*-groep (OR 0.59, 95%BI 0.37-0.960, p=0.033). Er was een lage incidentie van OASIS in beide groepen, hierdoor werd er geen significantie berekend. Tevens werd er geen significant verschil gevonden in de incidentie van HPP. De samengestelde maternale morbiditeit was significant verschillend, er is voordeel voor de *intention-to-induction* groep (OR 0,37 95%BI 0,15-0,99, p=0,048). Om deze reden werd een onderscheid gemaakt in de afzonderlijke maternale complicaties (zie tabel 4).

Voor de afhankelijke variabele, maternale baringsuitkomst, zijn verschillende dichotome variabelen gemaakt (vaginale baring, episiotomie, schouderdystocie, macrosomie, en de samengestelde neonatale morbiditeit). Om het verband tussen de onafhankelijk variabele, inleiden, en elke afzonderlijke baringsuitkomst te kunnen bepalen werden er univariate logistische regressie-analyse uitgevoerd. Vaginale baring, episiotomie, schouderdystocie, macrosomie, en de samengestelde neonatale morbiditeit uitkomsten waren significant (zie tabel 4).

Tabel 5 geeft het gecorrigeerde model weer van het verband tussen vaginale baring en inleiding, waarbij gecorrigeerd is voor pariteit (OR 0,23, 95%BI 0,12-0,44, p<0,001). Er was geen sprake van confounding bij de andere baringsuitkomsten.



Figuur 1. Schematisch overzicht van percentage en aantal inleidingen Zuyderland Medisch Centrum, bij alle is er sprake van verdenking macrosomie.

Tabel 2. Redenen van inleiding (naast verdenking macrosomie) (%) voor controle- en intention-to-induction-groep.

Reden inleiding	Controlegroep (n=123) (%)	Inten.-to-induction groep (n=173) (%)
Macrosomie	15,4	73,4
PIH/PE/HELLP	6,5	0,6
Naderende serotiniteit	13,8	5,7
Minder leven	0,8	-
Langdurig gebroken vliezen	1,6	2,3
Surmenage	1,6	0,6
Meconiumhoudend vruchtwater	0,8	0,6
Overig (incl. primaire sectio)	4,9	1,2

Berekeningen zijn alleen uitgevoerd op bevallingen met complete registratie van de data; op basis van 296 mensen.

Tabel 4. Ruwe odds ratio's (OR) voor de relatie tussen controlegroep en intention-to-induction-groep op maternale en neonatale baringsuitkomsten (n=285).

Ruw model			
Maternale baringsuitkomsten	Contr.-groep ^a	Intention-to-induction-groep	
		OR (95%BI)	p
Secundaire sectio	Ref.	0,43 (0,24-0,76)	0,004*
OASIS ^b	Ref.	1,48 (0,13-16,53)	0,749
Episiotomie	Ref.	0,59 (0,37-0,96)	0,033*
Hemorragie postpartum	Ref.	0,81 (0,39-1,77)	0,809
Samengest. maternaal ^c	Ref.	0,37 (0,15-0,99)	0,048*
Neonatale baringsuitkomsten			
Schouderdystocie	Ref.	0,29 (0,12-0,74)	0,009*
Asfyxie	Ref.	0,65 (0,28-1,53)	0,328
Opname NICU	Ref.	nvt	nvt
Macrosomie	Ref.	0,08 (0,04-0,14)	<0,001*
Samengest. neonataal ^d	Ref.	0,43 (0,22-0,82)	0,011*

Data zijn gepresenteerd als ongecorrigeerde odds ratios (OR) met een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) en bijbehorende p-waarde. Berekeningen zijn alleen uitgevoerd op bevallingen met complete registratie van de data; op basis van 285 mensen, dit is exclusief 11 primaire sectio's.

^a Referentiecategorie is de controlegroep uit 2014/2015 - ^b OASIS = obstetric anal sphincter injuries - ^c Samengesteld maternaal: Sectio + sphincterletsel + hemorragie postpartum - ^d Samengesteld neonataal: schouderdystocie + asfyxie + opname NICU

Tabel 3. Overzicht van de baringsuitkomsten

Maternale baringsuitkomsten	Controlegroep (n=121) (%)	Int-to-ind groep (n=164) (%)	p*
Modus partus			0,002*
Spontaan	79 (65)	118 (72)	
Vacuümextractie	6 (5,0)	21 (13)	
Vaginale baring (spontaan+VE)	85 (70)	139 (85)	
Secundaire sectio	36 (30)	25 (15)	
Baringletsel			0,013*
geen (gaaf perineum)	43 (36)	51 (31)	
1e-2e graads ruptuur	19 (16)	53 (32)	
3e-4e graads ruptuur	1 (0,8)	2 (1,2)	
OASIS ^b	1 (0,8)	2 (1,2)	nvt
Episiotomie	58 (48)	58 (35)	0,033*
Hemorragie postpartum	16 (13)	18 (11)	0,563
Samengestelde maternale morbiditeit ^c	45 (37)	40 (24)	0,020*
Neonatale baringsuitkomsten			
Schouderdystocie	16 (13)	7 (4,3)	0,006*
Geboortegewicht (gram)	4338,4 (359)	3935 (339)	<0,001**
Geslacht			0,818
- mannelijk	71 (59)	50 (41)	
- vrouwelijk	94 (57)	70 (43)	
Macrosomie	102 (84)	48 (29)	<0,001*
Opname NICU	0	0	
Asfyxie (pH< 7,10 of Apgar score <7 na 5 minuten)	12 (9,9)	11 (6,7)	0,325
Samengestelde neonatale morbiditeit ^d	26 (22)	17 (10)	0,010*

Berekeningen zijn alleen uitgevoerd op bevallingen met complete registratie van de data; op basis van 285 mensen, dit is exclusief 11 primaire sectio's, gepresenteerd met een n (%). Continue variabelen zijn gepresenteerd met gemiddelde met standaarddeviatie (SD). Catorgale variabelen zijn gepresenteerd met een n (%).

^a Modus partus op basis van N=296 - ^b OASIS = obstetric anal sphincter injuries - ^c Composit maternaal: sectio + OASIS + hemorragie postpartum

^d Composit neonataal: schouderdystocie + asfyxie + opname NICU - * Chi-kwadrat of independent-t toets - ** Kolmorov-Smirnov toets

Tabel 5. Ruwe en gecorrigeerde odds ratio's (OR) voor de relatie tussen de controlegroep en intention-to-induction-groep op onderstaande maternale en neonatale baringsuitkomsten (n=285).

	Ruw model		Gecorrigeerd model 1*	
	OR (95% BI)	p	OR (95% BI)	p
Secundaire sectio				
Controlegroep	Referentie		Referentie	
Intention-to-induction-groep	0,43 (0,24-0,76)	0,004	0,23 (0,12-0,44)	<0,001

Data zijn gepresenteerd als ongecorrigeerde odds ratios (OR) en gecorrigeerde odds ratios (OR) met een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) en bijbehorende p-waarde. Berekeningen zijn alleen uitgevoerd op bevallingen met complete registratie van de data; op basis van 285 mensen, dit is exclusief 11 primaire sectio's. Referentiecategorie is de controlegroep uit 2014/2015 - * gecorrigeerd voor pariteit

Discussie

Het protocol inleiden bij verdenking macrosomie is begin 2016 aangepast binnen het Zuiderland MC. In dit onderzoek is er getracht de implementatie van dit protocol te evalueren door te onderzoeken of dit heeft geleid tot een reductie in maternale en neonatale morbiditeit.

Dit onderzoek laat zien dat inleiding van de baring bij een verdenking macrosomie geassocieerd is met een reductie in geboortegewicht en een afname van aantal schouderdystocie, evenals een afname van het aantal secundaire sectio's en episiotomieën. Er was tevens een significante afname van de samengestelde maternale morbiditeit (sectio; OASIS; HPP) indien de baring werd ingeleid.

De uitkomsten komen overeen met de *Big Baby Trial* met betrekking tot de neonatale uitkomsten. De maternale uitkomsten komen vrijwel overeen met uitzondering van OASIS, waarbij in ons onderzoek minder sfincterletsels waren in tegenstelling tot Boulvain *et al.*

Deze analyse is de eerste daadwerkelijk publicatie in Nederland over de resultaten van inleidingen bij verdenking op macrosomie, na publicatie van de *Big Baby Trial*.

Er zijn een aantal kanttekeningen te maken bij dit onderzoek. Het betreft een retrospectief historisch cohortonderzoek en geen RCT. Daarnaast is het beoogde inclusieaantal niet behaald op een powerberekening van 206 vrouwen per onderzoeksgroep. Het aantal geïncludeerde vrouwen was te laag om subgroepanalyses uit te voeren zoals de verdeling in primipara en multipara vrouwen.

Het aantal daadwerkelijke macrosome neonaten was in dit onderzoek in de controlegroep 84,3% en in de *intention-to-induction*-groep 29,3%. Zoals verwacht is het aantal macrosomen in de *intention-to-induction*-groep lager, omdat de zwangerschap eerder werd getermineerd. Ondanks de incidentie van 30% macrosomen in de *intention-to-induction*-groep is dit van invloed op de maternale en neonatale uitkomsten (zie tabel 3 en tabel 4). Echter de situatie van antepartum inschatten van de groei is wel de dagelijkse praktijk en tot op heden is er nog geen methode welke gewichtsschattingen kent met hoge sensitiviteit.

In de controlegroep zijn er meer vrouwen geïncludeerd die een verdenking macrosomie hadden op basis van uitwendig zwangerenonderzoek zonder bevestiging middels echoscopisch onderzoek. Bij de controlegroep werd de macrosomie in 48% van de gevallen bevestigd middels echoscopie, bij de *intention-to-induction*-groep was dit in 91% het geval. Vóór de implementatie van het protocol inleiden bij verdenking macrosomie, was het vermoeden op macrosomie bij uitwendig zwangerenonderzoek voldoende om dit te classificeren als verdenking macrosomie. Pas vanaf 2016 werd de biometrie in het derde trimester standaard gemeten.

Conclusie en aanbevelingen

In dit onderzoek zijn er aanwijzingen gevonden dat het inleiden van de baring bij verdenking op macrosomie, negatief geassocieerd is met een secundaire sectio en een reductie van samengestelde neonatale morbiditeit (asfyxie pH<7.10 of Apgar Score <7 na 5 minuten; schouderdystocie; noodzaak tot NICU-opname). Ook is het inleiden van de baring negatief geassocieerd met de kans op een episiotomie en schouderdystocie.

Het advies voor de klinische praktijk op basis van dit onderzoek is om zwangeren te counsellen over de mogelijkheid om de baring in te leiden indien er een verdenking is op macrosomie.

Referenties

1. Boulvain, M., Senat, M., Perrotin, F. *et al.* Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385, 2600-2605.
2. Boulvain, M., Irion, O., Dowswell, T. & Thornton, J.G. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;CD000938.pub2.
3. Chauhan, S., Grobman, M., Gherman, R. *et al.* Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: A review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005; 193, 332-346.
4. Cheng, Y.W., Sparks, T.N., Laros, R.K. Jr., Nicholson, J.M. & Caughey, A.B. Impending macrosomia: will induction of labour modify the risk of caesarean delivery? *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012; 119, 402-409.
5. Eskandar, O. & Shet, D. Risk factors for 3rd and 4th degree perineal tear. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;29, 119-122.
6. Limburg Obstetric Quality System (LOQS) 2016; www.kennisnetgeboortezorg.nl
7. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) Richtlijn-schouderdystocie. 2008; www.NVOG-documenten.nl
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline Inducing labour, suspected fetal macrosomia. 2008; 1.2.10.
9. Pilalis, A., Souka, A., Papastefanou, I. *et al.* Third trimester ultrasound for the prediction of the large for gestational age fetus in low-risk population and evaluation of contingency strategies. *Prenatal Diagnosis*. 2012; 32, 846-853.
10. Rossi, A.C., Mullin, P. & Prefumo, F. Prevention, management, and outcomes of macrosomia: a systematic review of literature and meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2013; 68, 702-709.
11. Rouse, D.J., Owen, J., Goldenberg, R.L. & Cliver, S.P. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *Journal of the American Medical Association*. 1996; 276, 1480-1486.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Guideline Shoulder dystocia. 2012; www.rcog.org.uk.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Guideline Induction of labour for macrosomia. 2014; www.rcog.org.uk
14. Sadeh-Mestechkin, D., Walfish, A., Shachar, R. *et al.* Suspected macrosomia? Better not tell. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008;278, 225-230.
15. Siggelkow, W., Boehm, D., Skala, C. *et al.* The influence of macrosomia on the duration of labor, the mode of delivery and intrapartum complications. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008; 278, 547-553.
16. Stichting Perinatale Registratie Nederland. *Grote Lijnen 1999-2012*. Utrecht: Stichting Perinatale Registratie Nederland. 2013; 70-72.
17. Venditelli, F., Rivière, O., Neveu, B. *et al.* Does induction of labor for constitutionally large-for-gestational-age fetuses identified in utero reduce maternal morbidity? *BioMedCentral Pregnancy Childbirth*. 2014; 14, 156.

Samenvatting

Doel van het onderzoek Het doel van dit onderzoek was om inzicht te krijgen in de incidentie van de maternale en neonatale morbiditeit bij het inleiden van de baring bij verdenking op macrosomie in vergelijking met expectatief beleid bij verdenking op macrosomie.

Methode Het betreft een retrospectief cohortonderzoek. Voor de controlegroep (2014/2015) werden vrouwen geïnccludeerd waarbij er verdenking was op macrosomie en waar vervolgens een expectatief beleid is gevoerd. Voor de intention-to-induction groep (2016) zijn vrouwen geïnccludeerd waarbij er eveneens verdenking was op macrosomie en waarbij de baring werd ingeleid.

Resultaten De maternale uitkomsten lieten minder secundaire sectio's in de intention-to-induction groep zien (OR 0,43, 95%BI 0,24-0,76, $p=0,004$) ook na correctie voor confounding op inleiding en pariteit (OR 0,23, 95%BI 0,12-0,44, $p<0,001$) en een beschermend effect op het aantal episiotomieën (OR 0,59, 95%BI 0,37-0,96, $p=0,033$). De neonatale uitkomsten lieten een gemiddeld geboortegewicht in de intention-to-induction groep zien van 3945 gram (SD 347 gram) en 4337 gram (SD 356 gram) in de controlegroep. Er was een afname van het aantal macrosome neonaten in de intention-to-induction groep (OR 0,08, 95%BI 0,04-0,14, $p<0,001$) en een reductie van het aantal schouderdystocieën bij inductie van de baring ($n=7$) in vergelijking met de controlegroep ($n=16$) (OR 0,29, 95%BI 0,12-0,74, $p=0,009$).

Conclusie Dit onderzoek ondersteunt de resultaten uit gerandomiseerde trials waarbij er minder maternale en neonatale morbiditeit werd gezien bij inductie van de baring bij verdenking op macrosomie.

Trefwoorden

Macrosomie, inductie, inleiding, schouderdystocie, positieve discongruentie, Large for Gestational Age (LGA), biometrie, maternale morbiditeit, neonatale morbiditeit

Summary

Purpose This study was conducted to gain insight in the incidence of maternal and neonatal morbidity when inducing labour because of suspected macrosomia versus expectant management.

Methods A retrospective cohort study was conducted with an intention-to-induction group (2016) and a control group (2014-2015).

Results The maternal outcomes showed fewer cesarean section deliveries in the intention-to-induction group (OR 0.43, 95%CI 0.24-0.76, $p=0.004$, and after correction for confounding (induction/parity): OR 0.23, 95%CI 0.12-0.44, $p<0.001$) and a negative association was found between induction and the number of episiotomies (OR 0.59, 95%CI 0.37-0.96, $p=0.033$). The neonatal outcomes showed an average birth weight in the intention-to-induction group of 3945 grams (SD 347 grams) and 4337 grams (SD 356 grams) in the control group. There were fewer macrosomic neonates in the intention-to-induction group

(OR 0.08, 95%CI 0.04-0.14, $p<0.001$) and fewer cases of shoulder dystocia in the group intention-to-induction of labour ($n=7$) compared with the control group ($n=16$) (OR 0.29, 95%CI 0.12-0.74, $p=0.009$).

Conclusion This study shows a reduction in maternal and neonatal morbidity in case of induction of labour if suspected macrosomia, conform previous randomized controlled trials.

Keywords

Macrosomia, induction, shoulderdystocia, large-for-gestational-age (LGA), maternal morbidity, neonatal morbidity

Contact

A.P.B. Wijering MSc. *Zuyderland MC, Heerlen*
a.wijering@zuyderland.nl
06 15023157

Verklaring belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

Pelviene cyste bij syndroom van Marfan

J.W.C. Kolenburg *semi-arts gynaecologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen*
 drs. P.H.N.M. Kampschöer *gynaecoloog te Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen*

Een 23-jarige patiënte met het syndroom van Marfan presenteerde zich met misselijkheid en zuurbranden en echoscopisch een grote biloculaire cyste in de onderbuik. Een ovariumcyste stond bovenaan in de differentiaal-diagnose, omdat het β -HCG laag was. Peroperatief liet deze cyste zijn daadwerkelijke origine zien.

Casus

Een 23-jarige patiënte kampte reeds vijf maanden met nachtelijke misselijkheid en zuurbranden. Op transabdominale echoscopie zag de huisarts een pelviene cyste en hij verwees derhalve de patiënte naar de polikliniek Gynaecologie. Een transvaginale echoscopie toonde een kleine uterus in anteversieflexie, met één biloculaire cyste van 160 x 90mm, respectievelijk met afmetingen van 94 x 79mm en 82 x 96mm. Een recente zwangerschapstest was negatief. In de voorgeschiedenis was de patiënte bekend met het syndroom van Marfan. Als medicatie gebruikte zij metoprolol 200mg 2DIT ter preventie van dilatatie van de aorta ascendens, gekend bij het syndroom van Marfan¹ en een oraal anticonceptivum (Microgynon 30). De familieanamnese was niet bijdragend en er waren geen intoxicaties. Gezien het benigne echoscopisch aspect kozen we voor een laparoscopische benadering om de volledige cyste, dan wel delen van de cystewand, te verwijderen.

Preoperatief werd de cyste abdominaal gepalpeerd tot navel + 2cm, waarop de operateur besloot de cyste te benaderen via een pfnansteelincisie in plaats van een laparoscopie, omdat we het risico niet wilden lopen om de cyste aan te

prikken bij de laparoscopische introductie. Wij zagen een normale uterus en twee normale adnexa. De cyste bleek bij inspectie retroperitoneaal gelegen. De differentiaal-diagnose wijzigde van een simpele ovariële cyste naar een retroperitoneaal proces vooralsnog van onbekende origine. Hierop besloten we eerst aanvullende beeldvormende diagnostiek te verrichten.

De CT-scan toonde vervolgens een anterieure sacrale meningeocèle door neuroforamina S1 en S2. Er werd een aanvullende MRI gemaakt die eenzelfde beeld toonde (zie figuur 1 en 2), met als nevenbevinding een chiari-malformatie*. Uit de MRI-beelden wordt duidelijk waarom men initieel aan een biloculaire adnexcyste dacht.

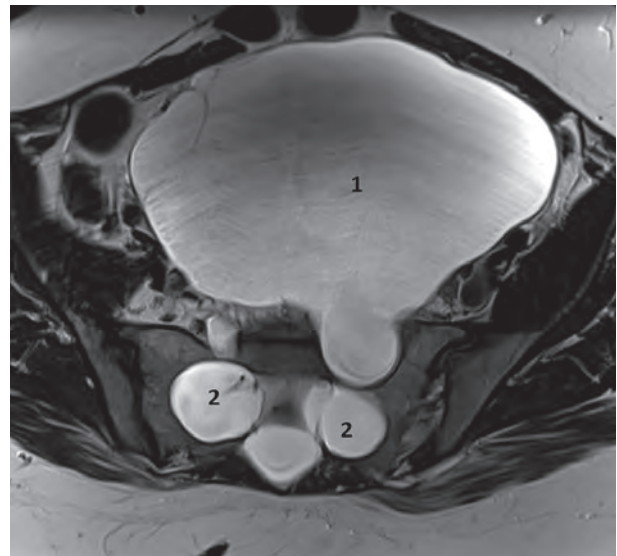
Pelviene cystes

Bij het echoscopisch beeld van een benigne pelviene cyste staat de ovariumcyste doorgaans bovenaan in de differentiaal-diagnose. Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat in 90% van benigne pelviene cystes deze aanname terecht is. De differentiaal-diagnose bij een echoscopisch benigne pelviene cyste bij de vrouw is echter zeer uitgebreid, met meerdere oorzaken zowel intra- als extraperitoneaal, zie tabel 1.^{3,4} Hoewel er geen exacte getallen over frequentie gerapporteerd zijn, lijkt de anterieure sacrale meningeocèle een van de meest zeldzame afwijkingen.

*) Een Chiari-malformatie, oftewel cerebellomedullaire malformatie, is een structurele afwijking van het cerebellum waarbij de cerebellaire tonsillen naar caudaal zijn verplaatst door het foramen magnum, wat kan leiden tot hydrocephalus op basis van obstructie.²



Figuur 1. MRI midsagittale T2 coupe van het kleine bekken, waarbij beiden cysten en hun verbinding met de meningen gevisualiseerd wordt. Daarnaast is de compressie op caudaal gelegen uterus en blaas zichtbaar.



Figuur 2. MRI transversale T2 coupe van het kleine bekken, waarbij een deel van de cyste wordt gezien (1) en de verbrede neuroforamina (2).

Tabel 1. Etiologie benigne pelviene cyste^{3,4}

Locatie	Soort cyste
Intraperitoneaal	
Ovaria	Ovariumcyste
Peritoneum	Peritoneale inclusiecyste, paraovariële cyste
Appendix	Mucocele appendix
Salpinx	Hydrosalpinx, hematosalpinx, pyosalpinx, ectopische graviditeit, tuba-ovarieel abces (TOA)
Uterus	Degenererend leiomyoma, cystische adenomyosis, unicornuate uterus met geobstrueerde hoorn
Retroperitoneaal	
Presacrale ruimte	Anterieure sacrale meningocele, retrorectale cyste, presacraal teratoom, intestinale duplicaties
Vasculair en lymfatisch stelsel	Lymfocele, cystische degeneratie van lymfeklieren, pelvische lymfangioleiomyomatosis (LAM), cystisch lymfangioom, pelvien hemangioom, iliacaal aneurysma
Urinerwegen	Blaasdivertikel, niercyste, bekkennier, ureterdivertikel
Overig	Abces, hematoom

Anterieure sacrale meningocele

Anterieure sacrale meningocele (ASM) is een zeldzame vorm van congenitale spinale afwijkingen, gekarakteriseerd door hernatie van dura mater door een ossaal defect. Dit kan zowel focale erosie als hypogenesie van segmenten van het os sacrum en coccygis betreffen.^{5,6} Een ASM wordt vaak gediagnosticeerd tussen de leeftijd van 20-40 jaar. Het komt frequenter voor bij vrouwen dan bij mannen, met een ratio van 4:1.^{6,7} Een ASM presenteert zich in twee op de drie patiënten symptomatisch, vaak door compressie van omliggende abdominale structuren, met klachten van obstipatie of pollakisurie. Neurologische symptomen kunnen ontstaan ten gevolge van *spinal cord tethering* als zenuwen in de meningocele lopen of door compressie van sacrale zenuwen. Spontane rupturatie van het ASM kan letale gevolgen hebben voor de patiënt. Enerzijds kan er intracraniale hypotensie ontstaan door de acute efflux van cerebrospinaal vocht, met inklemming als mogelijk gevolg. Daarnaast is er, afhankelijk van de lokalisatie van de ruptuur, kans op meningitis.⁸ Een ASM is vaak een geïsoleerde congenitale anomalie, maar wordt ook geassocieerd met bindweefsel-aandoeningen zoals neurofibromatose type 1 (NF-1), syndroom van Marfan en ehlers-danlossyndroom.⁹⁻¹¹

ASM en het syndroom van Marfan

Het syndroom van Marfan is een genetische bindweefsel-aandoening met een klassieke manifestatie met cardiovasculaire, ossale en oculaire malformaties.¹² Er zijn meerdere hypothesen over de relatie tussen ASM en het syndroom van Marfan. De meest geaccepteerde hypothese stelt dat zwakte van de dura mater door het syndroom van Marfan de ossale structuren niet voldoende kan beschermen tegen de drukken van cerebrospinale vloeistof (CSF) pulsaties. Dit resulteert in durale ectasie met geleidelijke remodelering en boterosie, waardoor een ASM zich geleidelijk kan vormen. ASM is meermaals beschreven in de literatuur, maar slechts zelden

als een pelviene cyste.¹³ Bij asymptomatische en stabiele ASM heeft een conservatief beleid de voorkeur. Een neurochirurgische benadering is mogelijk bij symptomatische laesies en is geïndiceerd indien de ASM tot neurologische beperkingen leidt. Chirurgisch wordt de verbinding tussen de ASM en de subarachnoïdale ruimte gesloten en de betrokken spinale zenuwtakken worden vrijgeprepareerd. Deze operatie brengt echter een hoog complicatierisico met zich mee.

Decursus casus

Een jaar na de diagnose is een controle-MRI gemaakt en de meningocèles zijn stabiel in omvang. In overleg met patiënte is er besloten een conservatief beleid te handhaven en dient de patiënte zich eerder te melden bij klachten of bij een kinderwens. Dit laatstgenoemde is relevant, omdat de ASM zowel de graviditeit als de partus kan beïnvloeden. In retrospectief had bij de aanwezigheid van het syndroom van Marfan de preoperatieve diagnostiek uitgebreider moeten zijn. Met behulp van een CT-abdomen of MRI had de operatie voorkomen kunnen worden.

Conclusie

Anterieure sacrale meningocele, een zeldzame klinische entiteit, kan eenvoudig ten onrechte gediagnosticeerd worden als een frequent voorkomende adnexcyste. Men dient altijd kritisch naar de voorgeschiedenis van de patiënt te kijken en de differentiaaldiagnose breed te houden. Het doel van dit artikel is om te zorgen dat ASM overwogen wordt in patiënten met (atypische) bekkencysten, vooral bij patiënten met een het syndroom van Marfan of NF-1. Om ernstige iatrogene complicaties te voorkomen, dient aanvullende beeldvorming in de vorm van een CT-scan of MRI te worden uitgevoerd voor evaluatie van cysteuze laesies in het bekken bij patiënten met bindweefsel-aandoeningen.

Referenties

- Vaidyanathan B. *Role of beta-blockers in Marfan's syndrome and bicuspid aortic valve: A time for re-appraisal.* Ann Pediatr Cardiol. 2008;1(2):149-52.
- Rosenbaum, RB; DP Ciavarella (2004). *Neurology in Clinical Practice.* Butterworth Heinemann. pp. 2192-2193. ISBN 0-7506-7469-5.
- UpToDate. *Differential diagnosis of the adnexal mass.* Geraadpleegd op 6 augustus 2018.
- Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. *Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group.* Am J Obstet Gynecol 2016; 214:424.
- Wilkins RH. *Lateral and anterior spinal meningoceles.* Wilkins RH, Regachary SS, editors. , Neurosurgery, 2nd ed New York, NY: McGraw-Hill; 1996. pp 3521-5.
- Villarejo F, Scavone C, Blazquez MG, et al. *Anterior sacral meningocele: review of the literature.* Surg Neurol 1983;19:57-71.
- Beyazal M. *An asymptomatic large anterior sacral meningocele in a patient with a history of gestation: a case report with radiological findings.* Case Rep Radiol 2013;2013:ID842620.
- Schievink WI. *Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension.* JAMA. 2006;295(19):2286-96.
- Chen CP. *Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (II).* Taiwan J Obstet Gynecol 2008;47:10-7.
- Shedid D, Roger EP, Benzal EC. *Presacral meningocele: diagnosis and treatment.* Semin Spine Surg 2006;18:161-7.
- Nallamshetty L, Ahn NU, Ahn UM, et al. *Dural ectasia and back pain*

review of the literature and case report. J Spinal Disord Tech 2002;15:326-9. Begin met lead in 5-6 regels.

12. Voyvodic F, Scroop R, Sanders RR. *Anterior sacral meningocele as a pelvic complication of Marfan syndrome.* Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1999;39(2):262-5.

13. Sahin N, Genc M, Kasap E, Solak A, Korkut B, Yilmaz E. *Anterior Sacral Meningocele Masquerading as an Ovarian Cyst: A Rare Clinical Presentation Associated with Marfan Syndrome.* Clin Pract. 2015;5(2):752.

Samenvatting

Wij rapporteren van een 23-jarige patiënte met het syndroom van Marfan die zich presenteerde met misselijkheid en een biloculaire cyste in het kleine bekken, aanvankelijk echoscopisch aanvankelijk best passend bij een benigne adnexcyste. Peroperatief werd echter een retroperitoneale cyste gezien, die na aanvullende analyse paste bij een anterieure sacrale meningocele, een herniatie van dura mater door een benign defect van het sacrum. Een pelvische MRI toonde grote, goed afgrensbare, multiloculaire intrasacrale en presacrale cysten die communiceerden via twee brede neuroforamina. Deze indrukwekkende casus benadrukt dat een ASM in de differentiaaldiagnose dient te staan bij pelvische cyste bij patiënten met bindweefselaandoening.

Trefwoorden

ovariumcyste, Marfan, anterieure sacrale meningocele

Summary

We report a case of a 23-year old female with Marfan syndrome, who presented herself with nausea and a bilocular cyst in the lower abdomen, which was diagnosed as an

ovarian cyst on transvaginal ultrasound. Peri-operatively we stumbled upon a retroperitoneal cyst, which turned out to be an anterior sacral meningocele, a herniation of dura through bony defects. This impressive case has been reported to create more awareness for the relationship between cysts and connective tissue disorders, to prevent future misdiagnosis.

Keywords

ovarian cyst, Marfan syndrome, anterior sacral meningocele

Contact

p.kampschöer@zuyderland.nl

Toestemming

De patiënte die beschreven wordt in dit artikel heeft toestemming gegeven voor deze publicatie.

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

W.I. van der Meijden en W.A. ter Harmsel (red.)

Vulvopathologie

dr. Philomeen Weijnenborg redacteur NTOG

In januari 2018 verscheen de tweede herziene versie van het boek Vulvopathologie van collega's Wim van der Meijden, dermatovenereoloog en Bram ter Harmsel, gynaecoloog. Beide redacteuren zijn doorgewinterde klinici, met name op het gebied van vulvovaginale klachten. Daarnaast geven zij al jarenlang met inbreng van anderen zoals pathologen en seksuologen, zeer enthousiast en betrokken onderwijs op dit gebied.

Geen wonder dat zij ruim tien jaar na verschijnen van de eerste druk, een tweede, volledig herziene uitgave van het boek Vulvopathologie hebben gereviseerd. In vergelijking met de eerste druk zijn er zeker wijzigingen: met name de lay-out en typografie is meer van deze tijd, wat de leesbaarheid ten opzichte van de eerdere uitgave enorm ten goede is gekomen.

Met een casus wordt een klinisch probleem geïntroduceerd. Ieder hoofdstuk wordt afgesloten met een aantal *take home messages*, die nu duidelijk opvallen vanwege de extra kleurstelling. Sommige hoofdstukken zijn tekstueel niet veranderd ten opzichte van de eerdere druk. De systematische bespreking van ieder klinisch probleem is ook gehandhaafd en het gebruikte fotomateriaal is illustratief. Er zijn twee nieuwe hoofdstukken toegevoegd: over bacteriële vaginosis en hidradenitis suppurativa. Het hoofdstuk over intra-epitheliale laesies van de vulva is met name ten aanzien van de in de afgelopen jaren gewijzigde nomenclatuur en classificatie in samenhang met de histopathologische bevindingen en therapie geüpdatet. Ook het hoofdstuk vulvaire pijn ofwel vulvodynie is grondig herschreven, waarbij de meest recente inzichten ten aanzien van classificatie, definiëring en behandeling zijn ver-

werkt. Het boek is samengesteld door en voor klinici. De uitspraken over de aanpak van een klinisch probleem zijn vaak uitgesproken, zonder dat altijd verwezen wordt naar een wetenschappelijke onderbouwing. En dat hoeft ook niet.

Echter, in deze uitgave mis ik wel een expliciete aandacht voor de cognitieve, emotionele, gedragsmatige, seksuele en/of sociale gevolgen van de vulvaire klachten op het dagelijks leven van de patiënte. Wanneer een arts er standaard naar informeert, worden niet alleen de impact van de klachten duidelijk, maar ook die factoren die een rol zouden kunnen spelen bij het voortbestaan van de klachten ondanks optimale behandeling van het klinische probleem. Ik wil er dan ook voor pleiten om bij een volgende herziening van het boek, een hoofdstuk aan deze zogenaamde psychodermatologie te wijden.

Desondanks, wil ik dit boek Vulvopathologie van harte aanbevelen bij gynaecologen, dermatologen en AIOS en alle artsen die met enige regelmaat vrouwen met vulvaire klachten op hun spreekuur zien. Zelf heb ik ook vaak deze Nederlandse 'bijbel' van de vulvopathologie met succes geraadpleegd op momenten dat mijn eigen kennis tekortschoot.

Vulvopathologie

W.I. van der Meijden en

W.A. ter Harmsel

255 pagina's met illustraties in kleur

Uitgegeven in eigen beheer

ISBN 978 90 682 4061 0

Prijs €50,00 plus €5,00 verzendkosten

Niet via de boekhandel te bestellen.

Het boek is te bestellen via

www.stichting-oog.info > cursussen >

boek bestellen





Mieke Kerkhof

Vraag, aan mij gesteld, in de wandelgangen

'Zeg, hoe lang ga jij eigenlijk nog door?'

Sinds ik het toelaat om onbekommerd een oude kop te krijgen* en mijn haar niet meer verf, krijg ik in de wandelgangen in toenemende mate de vraag voorgeschoteld wanneer ik met pensioen ga. Ik ben geboren op 9 mei 1962 en denk dat ik nog zeker tien jaar zou willen werken. Lichamelijk hapert er het een en ander. Het duurt bijvoorbeeld langer voor mijn ogen opengaan. Ongeveer tegen 12 uur heb ik de beste visus te pakken, tevoren zie ik veel ooglid aan de bovenzijde. Er zijn de laatste tijd ook veel mensen die me, terwijl ik me uitgeslapen, fris en fruitig voel, 'welterusten' wensen, als de ochtendoverdracht voorbij is. Ik zie er, zelfs voorzien van verse make up, kennelijk uit alsof ik een zware dienst heb overleefd.

Het vak verveelt nauwelijks, nog steeds ervaar ik genoeg enerverende momenten. Tot nu toe kom ik vaak thuis met het gelukzalige gevoel dat ik het verschil heb kunnen maken, zelfs bij vrouwen met fluor vaginalis.

Dus, zolang ik mijn eigen tanden nog heb, ga ik door. Met rimpels en grijs haar ben je nog niet afgeschreven, aldus modeblogger Misja Beijers.** Je moet alleen geen beige of grijs dragen, want dan kan men in de verte niet zien waar de kleding ophoudt en de mens begint.

Hoewel ik altijd soepel mee veer met de tijd, signaleer ik, nu ik de 57-jarige leeftijd heb bereikt, heel intens de vooruitgang.

Ik heb me laatst proberen in te denken hoe het zou zijn, als mijn overleden grootouders een uurtje zouden rondstruinen door een willekeurige winkelstraat, anno 2019. Wat zouden ze zeggen van al het oortjesdragende, Appende volk rondom hen? De pinautomaten, de telefoonwinkels, het knaloranje Aperoldrankje op de terrassen? Hun verstand zou stilstaan van verbijstering.

Laat staan dat eeuwige geënquêteer. Kortelings kocht ik een petieterig lampje op het wereldwijde web, een handeling van minder dan dertig seconden en er werd meteen gevraagd hoe ik de dienstverlening vond. Loop je met een pakje boter weg bij de Jumbo, moet je al weer op een knop drukken wat er beter kan, daarbinnen in die supermarkt. Of radiocommercials, waarin het woord van de firma gespeld wordt, ook zo'n noviteit, bijvoorbeeld (ik extrapoldeer het even) 'NVOG met de grote N.'

Om maar te zwijgen over die bedrukte T-shirts, die voor je bureau komen zitten op de poli, bij voorkeur waterdrinkend uit een PET-flesje. *'There's a fucking idiot, staring at me,'* las ik onlangs. Ik voelde me ongemakkelijk en hield het consult kort. Toen ze opstond en zich omdraaide las ik op de rugzijde van hetzelfde T-shirt: *'Still staring at me.'*

Al deze moderne ontwikkelingen vind ik fascinerend. Ook de daarmee gepaard gaande conversaties in de spreekkamer. Tutoyeren is in Brabant bijna de norm, anders ben je onpersoonlijk. Ik hoorde een mooie oneliner van een stokoude Rotterdamse gynaecoloog, die een patiënte inviteerde voor het gynaecologisch onderzoek: 'Komt u maar even mee naar mijn boudoir, dan zal ik eens even kijken waar Abraham de mosterd haalt.' Geen communicatie volgens SABAR, wél prachtig proza.

Tenslotte nog even dit. Omdat de continuïteit afneemt, krijg ik steeds minder kadootjes. Echt frappant. Steeds denk ik, tijdens de postpartumcontrole, dat het folie onderin de kinderwagen een flesje wijn bevat, maar meestal is het de plastic overkapping, voor als het gaat regenen.

Afijn, ik ga alvast even mijn kleding voor morgen klaarleggen. Een knalrode blouse. Zodat iedereen goed kan zien waar de kleding eindigt en de mens Mieke Kerkhof begint. Onverdroten vervolg ik mijn pad, of kent niemand dit woord?



*) citaat Brigitte Kaandorp, '24 uur met ...', VPRO

**) Woont in Haarlem, is 67 jaar, en heeft 9000 volgers op Instagram, NRC 29-7-2019

Cardiovascular health in pregnancy and beyond

Promovenda **dr. Laura Benschop** | promotor en co-promotoren **prof. dr. E.A.P. Steegers, dr. J.E Roeters van Lennep, dr. S. Schalekamp-Timmermans** | Erasmus Universiteit, Rotterdam | 6 februari 2019

Je proefschrift beschrijft de relatie tussen hypertensieve zwangerschapsaandoeningen, zoals pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie, en cardiovasculaire risicofactoren na de zwangerschap.

We onderzochten welke cardiovasculaire risicofactoren bij deze aandoeningen vaker aanwezig zijn in de eerste tien jaar na de zwangerschap ten opzichte van vrouwen die een normotensieve zwangerschap hadden. Daarnaast onderzochten we de relatie tussen biologische markers in de zwangerschap en het risico op pre-eclampsie en postpartum cardiovasculaire risicofactoren. Tot slot onderzochten we rond welke leeftijd en in welke mate vrouwen die een pre-eclampsie hebben doorgemaakt atherosclerose vertonen in de coronair arteriën zonder dat zij daar ook klachten van hadden.

Wat vind jij jouw beste stelling?

More interdisciplinary collaboration is required to establish proper cardiovascular follow-up after a hypertensive disorder of pregnancy.

Welke vraag van een opponent gaf een interessante discussie?

De vraag van de huisarts: wie nu precies de cardiovasculaire screening moet gaan verrichten bij vrouwen die een pre-eclampsie hebben doorgemaakt. We hebben dit regelmatig binnen het onderzoeksteam en op congressen besproken en het blijft een uitdagend vraagstuk. Ik ben van mening dat de gynaecoloog duidelijke instructies moet geven bij ontslag aan zowel de patiënt als de huisarts over de toekomstige cardiovasculaire risico's en het belang van cardiovasculaire follow-up. De huisarts kan de initiële cardiovasculaire follow-up verzorgen (tensie, lipidenprofiel, glucose, BMI) en

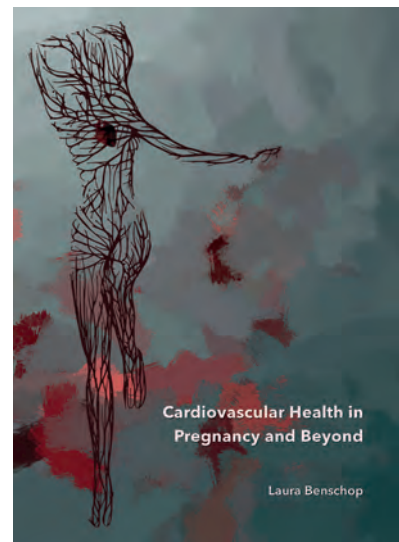
de patiënt kan zo nodig zelf regelmatig de bloeddruk thuis meten. Maar wat op dit moment ontbreekt, zijn goede richtlijnen wat betreft cardiovasculaire screening en behandeling voor deze groep jonge vrouwen. De huidige richtlijnen berekenen een tienjaars cardiovasculair risico en daarmee blijft het absolute risico voor hen per definitie laag terwijl de jaren na de zwangerschap een uniek moment zijn om preventie toe te passen.

Wat is dé les uit je proefschrift voor de dagelijkse klinische praktijk van de Nederlandse gynaecoloog?

Dat niet alleen vrouwen die een pre-eclampsie hebben doorgemaakt een verhoogd risico hebben op cardiovasculaire risicofactoren (hoger BMI, hogere tensie, slechter lipidenprofiel) na de zwangerschap, maar ook vrouwen die een zwangerschapshypertensie hebben doorgemaakt. Deze risicofactoren zijn zes jaar na de zwangerschap al zichtbaar en meetbaar. Daarnaast bleek dat na een ernstige pre-eclampsie één of de twee vrouwen hypertensie heeft, een jaar postpartum bij 24-uurs-bloeddrukmeting. Dit bleek vaak nachtelijke hypertensie te zijn wat dus vaak onopgemerkt blijft, maar wel even schadelijk is als 'gewone' hypertensie.

Wat is de meerwaarde van je proefschrift voor de individuele patiënt?

We kunnen als zorgverleners vrouwen die een hypertensieve zwangerschapsaandoening hebben doorgemaakt informeren over hun verhoogde risico op cardiovasculaire risicofactoren. Daarbij kunnen we hen een gericht advies geven welke factoren zij zelf zouden kunnen optimaliseren om zo hart- en vaatziekten zoveel mogelijk te voorkomen.



Wat is de meerwaarde van je proefschrift voor de maatschappij?

We hebben beter inzicht verkregen in de risicofactoren voor hart- en vaatziekten na een hypertensieve zwangerschap. Hierdoor kan in de toekomst hopelijk gerichtere cardiovasculaire follow-up aan deze vrouwen geboden worden na de zwangerschap. Het doel is uiteindelijk het verlagen van het risico van hart- en vaatziekten.

Stel je ook vervolgonderzoek voor?

Informeren over een verhoogd cardiovasculair risico, bijvoorbeeld obesitas, leidt niet per se tot gedragsverandering, zoals gewichtsreductie, van de patiënt. Ik ben benieuwd hoe we patiënten er toe aan kunnen zetten om meer uit zichzelf een blijvende gedragsverandering te bewerkstelligen, bijvoorbeeld door middel van nudging zoals in de marketing veelal gedaan wordt.

Jouw recent verdedigde proefschrift ook in deze rubriek? Mail naar de rubrieksredacteurs Annemijn Aarts en Rafli van de Laar via ntog@gaw.nl

Vrouwenziekten in de renaissance

prof. em. dr. Paul Defoort *UZ Gent, België; Palfijnstichting en Museum voor de Geschiedenis van de Geneeskunde, U Gent
Werkgroep Montanus voor de Geschiedenis van de Geneeskunde, Brugge, België*

De opzet van deze bijdrage is om aan de hand van de facto niet-medische bronnen te peilen naar de perceptie in de renaissance-periode van wat wij thans vrouwenziekten noemen.

In de veertiende eeuw gebruikten Italiaanse literatoren zoals Petrarca de term '*rinascita*', wedergeboorte, voor een in hoofdzaak esthetische beweging om een eenvormige volkstaal te gebruiken en terug te keren tot een uitgezuiverde lezing van de klassieke Latijnse en Griekse teksten. Vooral de 19e-eeuwse cultuurfilosoof Jacob Burckhardt¹ gaf het begrip een bredere betekenis van een algehele culturele vernieuwing, en benoorden de Alpen begrijpen we onder 'renaissance' een brede stroming van vooral artistieke, architecturale, literaire en filosofische opvattingen die vooral bloeide in de 16e eeuw.

In de geneeskunde is het begrip met voorbehoud te hanteren. Voor Elaut² begint de medische renaissance pas in 1543, met de publicatie van Vesalius' *Fabrica*, en eindigt op de apotheose van de beschrijving van de bloedsomloop door Harvey met als sluitstuk die van de haarvaten door Malpighi. Mandrou³ stelt meer algemeen dat de aanvankelijk creatieve fase van de wetenschappelijke renaissance in de tweede helft van de 16e eeuw plaats maakt voor consolidatie, weliswaar binnen een nieuw referentiekader. Tubiana⁴ onderscheidt 'humanistische' geneeskunde, de terugkeer tot gezuiverde teksten van de oude meesters, en 'renaissancegeneeskunde' met haar nieuwe observatiegeest. In deze bijdrage wordt 'renaissance' alleen als chronologisch begrip gebruikt met de focus op de 16e eeuw.

Een eerste invalshoek biedt de toenmalige kennis van de anatomie en het beeld van de vrouw dat op grond daarvan werd gecreëerd. Voor Vesalius reeds begon een zekere heropleving

van het actief beoefenen van de anatomie, vanaf Mondino de Luzzi (1316) tot de geniale amateur Leonardo da Vinci⁵. Mondino was wellicht de eerste die na vele eeuwen weer menselijke lichamen ging ontleden. In 1316 schreef hij zijn *Anatomia Mundini*, die in 1478 als een van de eerste incunabelen over een medisch onderwerp gedrukt werd, en achttien herdrukken kreeg, de laatste in 1551. Te vermelden zijn ook Antonio Guaineri met zijn *Tractatus de Matricibus* (1474); De Gradi, die in 1480 de term 'ovaria' zou geïntroduceerd hebben voor de 'testes feminini', Alessandro Achillino en Berengario da Carpi die anatomie doceerden in Bologna. Berengario, redacteur en commentator van Mondino, was zelf een zeer actief anatoom die zowat honderd lijken disseceerde. Hij wijdde in zijn werk 36 pagina's aan de uterus. De kwesties die al deze anatomen vooral bezighielden waren het probleem van de substantie van de uterus, (musculair, zenuwrijk of kraakbenig?), de rol van de menstruatie, de rol van de uterus bij het bepalen van het geslacht van het kind, en de lokalisatie en aard van het hymen. Voor hen, en tot en met Vesalius, is de 'uterus' een structuur die zowel de vagina als de eigenlijke uterus omvat.

Allen beschreven ze wel wat ze observeerden, maar toch vooral wat ze veronderstelden te hebben moeten observeren. Zelfs de grote Leonardo tekende in zijn terecht beroemde en esthetisch onovertroffen tekeningen van de foetus in utero en de inwendige vrouwelijke anatomie zaken die hij nooit kan gezien hebben: een in detail weergegeven cotyledonaire placenta zoals bij de hond, terwijl elke vroedvrouw hem met een reële placenta had kunnen om de oren slaan; tubae die niet vrij in de buikholte uitlopen maar overgaan in een fictief kanaal waaruit het 'vrouwelijke semen' uit het ruggenmergkanaal komt.

Ook Vesalius liet de oude paradigmata

niet steeds onverwijld los voor zijn eigen observaties. Daarbij valt het ons op hoe de illustraties van de vrouwelijke organen in de *Fabrica* voortbouwen op een oude iconografische conventie, die – mede door de *Fabrica* – nog zal worden voortgezet tot in de 18e eeuw: het complex van de uterus, vagina en vulva wordt onmiskenbaar gestileerd als een fallus. Berengario schreef dat de vrouwelijke geslachtsorganen gelijk zijn aan die van de man. Deze stelling berust echter niet op het moderne inzicht in de ontogenetische homologie, maar beoogt een gewilde analogie die de beeldvorming moet ondersteunen. Zoals de man naar het beeld van God, is de vrouw geschapen naar het beeld van de man. Maar de man draagt zijn apparaat fier aan de buitenkant, terwijl het bij de vrouw ingestulpt is. Dat is omdat de vrouw koud is, en dat de organen die bij de man voor hun levenswarmte afkoeling behoeven, bij de vrouw inwendig verkleumen. De anatomische analogie betekent dus geen gelijkwaardigheid, maar integendeel de minderwaardigheid van de vrouw. Bovendien evoceren de vulva en de vagina-ingang een rauwe wonde, die niet alleen esthetisch onbehaagen wekt maar het stigma van de *condition féminine*.

Tegen deze achtergrond kunnen we ons vragen stellen. Hoe werden vrouwenziekten maatschappelijk gepercipieerd? Wat betekenden ze voor de lichaamsbeleving van een vrouw en voor haar positie in de maatschappij? Wat was de prevalentie van bepaalde aandoeningen en hoezeer waren vrouwen bewust van het risico ervan? Beïnvloedde dat hun levenswijze en zorgde het ook bij de gezonde vrouw voor een verlies aan levenskwaliteit door een angstinducerend effect? Werd door vrouwen onderling gesproken over gynaecologische aandoeningen en wederzijdse raad verschaft, zoals naar we weten dat voor zwangerschap het geval was? Of waren deze aandoenin-

gen zo schuld- en schandebeladen dat ze angstvallig verzwegen en verborgen bleven? Over dat alles hebben we vrijwel geen directe getuigenissen, laat staan statistische gegevens. Maar we beschikken over één, zij het niet-medische, bron die getuigt over vrouwenkwalen in de 16e eeuw en toelaat een idee te vormen over het beeld van de vrouw dat er mee door gecreëerd werd. Pierre de Bourdeille (1573-1614), abt en heer van Brantôme, een tijd- en streekgenoot van Montaigne, was krijgsman, diplomaat en schrijver. Hij produceerde onder meer *Les Discours de Dames Galantes*⁶, een geheel van zeven *discours* rond een galant thema dat met voorbeelden uit de historie en de eigen tijd behandeld wordt. In het tweede discours, *Sur le sujet qui contente plus en amours, ou le toucher, ou la vue, ou la parole* vermeldt en beschrijft hij fysieke en gynaecologische bijzonderheden over geziene dames. Als niet-medicus doet hij dat zonder (pseudo) geleerd jargon maar ook naar de smaak van de tijd volkomen ongezoeten. Het uitblijven van medisch bar-goens laat tenminste de moderne clinicus toe, te duiden wat hij beschrijft. Wat de toon van zijn anecdotes ook moge zijn, het is goed voor ogen te houden dat de vierhonderd dicht bedrukte pagina's van de *discours* geen onderhands doorgegeven obscene werk waren, maar eerder een vademecum over alles wat een man van de wereld moest weten om voor ontgroend en wereldwijd door te gaan. Het ontstond en werd gelezen in dezelfde milieus waar Castiglione's handleiding voor de verfijnde man van de wereld *Il Cortegiano* en de filosoof Montaigne's *Essais* opgeld maakten. Het is dan ook tekenend voor de visie op de vrouw in deze milieus - met name het Hof. Brantôme stelt dat hij het alleen over betere dames wil hebben: *'Et ce que j'en dis et dirois, ce ne seroit de femmes petites et communes, mais des grandes et moyennes dames, qui de leur visages font mourir le monde, et point le couvert.'* De schijnbaar ongedwongen kabbelende tekst is daarbij crescendo geconstrueerd. Van kleine ongemakken gaat het tot condities die steeds pijnlijker worden voor de vrouw, en komt het uiteindelijk tot

'seksuologische' beschouwingen en bedenkingen rond de voortplanting. Het begint bij de geurtjes van goed in het vlees zittende, en daarom overigens aantrekkelijk geachte, dames; afwijkingen van de lichaamsbehandling, waarbij de auteur instinctief aangeeft dat hij een probleem vermoedt bij dames bij wie die ontbreekt (voor ons bij het androgeen ongevoeligheidssyndroom), het ontbreken van de vagina, problemen met de afmetingen ervan, fistels, post-partum - of post-pedofiliescheuren die onhersteld blijven, prolaps, vaginale flatus en fecale incontinentie, urine-incontinentie of een neurotisch plaspatroon, poly- en hypermenorrhoe die de echtgenoot vreemd doen gaan, vulvaire ulcera *par verolle* die zeer cynisch worden beschreven, lesbische liefde (die vanuit een androcentrisch fantasme wordt benaderd), en tenslotte, naar aanleiding van hypertrofie van de kleine schaamlippen. De aangehaalde toestanden gaan zelfs voor vrouwen uit de hoogste kringen niet als pathologie door. De auteur stelt soms dat de vrouw wijzer kan worden *'par l'avis de quelques medecins ou de sages-femmes ou de ses amys ou amies'* zonder dat het professioneel advies de voorkeur geniet. De condities worden voorgesteld als eigen aan *'le fait féminin'*, pijnlijke of burleske verrassingen van het huwelijk of het liber-tijnse hofleven. Empathie is er niet voor deze 'vrouwenkwalen' of 'vrouwengeheimen'. Dat zal a fortiori het geval geweest zijn bij het volk. Montaigne⁷ beschrijft hoe stoïcijns zijn landarbeiders fysieke kwalen ondergaan en *'ne s'alitent que pour mourir'*. De ontstellende maternale sterfte, zoals die blijkt uit het *Livre de Rayson* van Meester Nicolas Versoris⁸, moet ook bijgedragen hebben tot onverschilligheid tegenover mindere klachten. Nog Boerhaave schreef over prolaps 'en er zijn toch vele vrouwen, met deze kwaal behept, die de lasten van een huwelijk dragen'. Ten slotte kreeg ik nog, in mijn praktijk, vaker de belerende repliek 'Dat is vrouw zijn, meneer!'- wat aantoonde dat een fatalistische attitude tegenover zekere mineure vrouwenklachten ook heden ten dage nog bestaat.



Fig. 1. De afbeelding bij Vesalius van uterus, vagina en vulva tonen een fallusachtig geheel dat zich inschrijft in een traditie die nog tot in de 18de eeuw zal doorgaan, en uitgaat van de stelling dat de genitalia van de man en de vrouw gelijk zijn, maar bij de vrouw inwendig zijn omdat het vrouwelijk organisme 'koud' en 'vochtig' is.

Referenties

- Burckhardt J. *The civilization of the Renaissance in Italy*. Edited, and with an introduction, by Irene Gordon. NY, The New American Library 1961
- Elaut L. *Het medisch denken in de oudheid, de middeleeuwen en de renaissance*. Antwerpen, Standaard Uitgeverij, 1952
- Mandrou R. *Des humanistes aux hommes de science: XVI^e et XVII^e siècles*. Paris, Editions du Seuil 1973
- Tubiana M. *Les chemins d'Esculape. Histoire de la pensée médicale*. Paris, Flammarion 1995
- La Torre F. *L'utero attraverso i secoli: da Erofilo ai giorni nostri*. Città di Castello, Unione Arte Grafiche, 1917
- Brantôme, P. de Bourdeilles. *Texte établi et annoté par M. Rat. Présenté par P. Morand*. Paris, Librairie Générale Française, 1962
- Montaigne, M. de -. *Essais. Edition préparée par A. Lhéritier. Présentée par M. Butor*. Paris, Union Générale d'Éditions, 1964
- Versoris, N. *Le livre de raison. Journal d'un bourgeois de Paris sous François I^{er}*. Texte choisi, établi et présenté par Ph. Joutard. Paris, Union Générale d'Éditions, 1963

Aren't we already busy enough?

Wetenschappelijk onderzoek doen in de verloskamers van Windhoek

drs. S. Heemelaar arts Internationale Gezondheidszorg en Tropengeneeskunde, Katutura State Hospital, Windhoek, Namibië

Wetenschappelijk onderzoek doen in een land dat kampt met een structureel tekort aan zorgpersoneel; u kunt zich afvragen waarom ik mijn tijd en energie niet uitsluitend besteed aan het leveren van klinische zorg. Drie jaar geleden begon ik als medical officer op de afdeling verloskunde & gynaecologie van het Katutura State Hospital, Windhoek, Namibië. Daar begeleiden we jaarlijks 14.000 bevallingen. Het is het enige ziekenhuis in Namibië met intensive-care faciliteiten en specialisten, dat daarom verwijzingen krijgt vanuit het hele land.

Gezien de hoge werkdruk was ik eerst niet van plan om wetenschappelijk onderzoek te doen. Na een klein jaar werd mij echter duidelijk dat lokaal uitgevoerd onderzoek noodzakelijk is voor het leveren van goede zorg. Veel internationale richtlijnen zijn gebaseerd op onderzoek uitgevoerd in hoge-inkomenslanden en daarom niet altijd wereldwijd toepasbaar. Zo heeft het antepartum geven van steroïden in

hoge-inkomenslanden een gunstig effect op neonatale sterfte onder prematuren, maar veroorzaakt het in lage- en midden-inkomenslanden juist een hogere neonatale sterfte.¹ In Windhoek zagen we opvallend veel zwangerschappen bij hartpatiënten. Voor de begeleiding van deze zwangerschappen zijn er richtlijnen vanuit de *European Society of Cardiology*, maar een groot deel van de voorgestelde interventies zijn hier niet beschikbaar. Veel jonge vrouwen hebben reumatisch hartlijden, wat in Europa veel minder voorkomt. Er is weinig bekend over de maternale en foetale uitkomsten van deze zwangerschappen in Sub-Sahara-Afrika, wat de preconceptionele counseling en zwangerschapsbegeleiding lastig maakt. In een prospectief cohort houden we de zwangerschapsuitkomsten bij.

Het duurde even voordat we een volledig onderzoeksteam bij elkaar hadden. Klinisch werk combineren met onderzoek is voor lokale collega's minder gebruikelijk. Mede door de hoge werk-

druk stonden niet veel collega's open voor het samen opstarten van een onderzoeksproject. Voor de keuze van mijn eerste project speelde het een grote rol dat ik zeer gemotiveerde medeonderzoekers had gevonden bij de afdeling cardiologie. Een ervaren klinisch onderzoeker om een project goed te begeleiden was hier al helemaal lastig te vinden. Dit heb ik gevonden bij de werkgroep *International Safe Motherhood & Reproductive Health*, in het bijzonder Jelle Stekelenburg en Thomas van der Akker. Waar Nederlandse promovendi bij kamerogenoten laagdrempelig voor advies terecht kunnen, hebben we met de promovendi van *Safe Motherhood Werkgroep*, werkzaam over de hele wereld, een veel gebruikte whatsapp-groep opgericht.

Voor het verkrijgen van toestemming van de onderzoekscommissie van de overheid hielp mijn status als buitenlander niet. In het verleden hebben buitenlandse onderzoekers hun data in Namibië verzameld, maar zijn weer vertrokken zonder de uitkomsten te delen met relevante Namibische instellingen. Daarnaast is er een angst dat 'de vuile was wordt buitengehangen'. Om dit te voorkomen is iedere onderzoeker verplicht de uitkomsten te presenteren aan de overheid, voordat het gepubliceerd mag worden. Ook al zou publicatie van onderzoeksgegevens niet afhankelijk moeten zijn van de goodwill van een overheid, we hebben te maken met een politieke realiteit en toestemming die ook noodzakelijk is voor continuïteit van onderzoek in de toekomst.





Preconceptionele counseling op hartpoli van een hartpatiënt. De flyer is gemaakt door medische studenten van het UMCG.

Het belang van onderzoek uitgevoerd in Namibië krijgt steeds meer erkenning. Voor meerdere interventies is onbekend of ze in onze *setting* eenzelfde effect hebben. Namibië heeft met 385 moedersterftes per 100.000 levendgeborenen een hoge maternale mortaliteitsratio.² Het is echter onduidelijk welke risicofactoren in onze populatie een rol spelen. Om maternale zorg te verbeteren adviseert de Wereldgezondheidsorganisatie de 'near-miss strategy' analyse van ernstige maternale morbiditeit. We hebben voor de invoering van deze strategie een implementatieonderzoek uitgevoerd. Door beperkte beschikbaarheid van diagnostische middelen en interventies bleken de identificatiecriteria van de Wereldgezondheidsorganisatie niet toepasbaar en leidde tot ernstige onderschatting van morbiditeit. Ze werden aangepast aan de lokale situatie. Namibische studenten en jonge collega's, opgeleid op de

eerste medische faculteit van Namibië, willen bijdragen aan het verbeteren van de maternale zorg en zijn bij het onderzoeksteam gekomen. Zo krijgen we een steeds groter lokaal team met onderzoekservaring. De overheid maakt dankbaar gebruik van de statistiek voor hun samenwerking met verschillende NGO's en heeft me gevraagd lid te worden van de nationale commissie moedersterfte. Samen met de bevindingen van de *Confidential Enquiry into Maternal Deaths* verwachten we een beter inzicht te krijgen in de onderliggende problematiek. Hiermee hopen we medio 2019 met alle betrokken partners, een lokaal relevante en haalbare strategie op te stellen om de ernstige morbiditeit en mortaliteit te reduceren.

Referenties

Althabe F., J.M. Belizan, E.M. McClure, J. Hemingway-Foday, M. Berrueta, *et al.* A population-based, multifaceted strategy

to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. *Lancet*; 2015; 385; 629-639
Ministry of Health and Social Services. *Demographic and Health Survey Namibia*; 2013. Windhoek: Ministry of Health and Social

Contact

s.heemelaar@lumc.nl

Belangenverstrengeling

Dit verslag is geschreven naar aanleiding van het verkrijgen van een stipendium van Stichting Oranjekliniek, zodat auteur Steffie Heemelaar haar promotieonderzoek 'Maternal health in Namibia: severe maternal morbidity and mortality, and the burden of cardiac disease' kan afronden.

Met uw ziekenhuis meedoen aan (consortium-)

drs. Annemijn de Ruigh *redacteur*
 drs. Arnoud Kastelein *redacteur*

In dit laatste deel van het drieluik over consortiumonderzoek een overzicht van consortiumstudies binnen de voortplantingsgeneeskunde. Meer informatie over de studies vindt u op www.zorgevaluatienederland.nl. In dit laatste deel tevens aandacht voor een verplicht geworden onderdeel van WMO-plichtig onderzoek: monitoring. Consortiumonderzoek moet gemonitord worden, zowel in het academisch centrum zelf als in het deelnemende ziekenhuis. Wat kunt u verwachten?

Monitoring

Monitoring is essentieel voor de kwaliteitsborging van onderzoek dat valt onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO). Tijdens een monitorvisite controleert een monitor of de uitvoering van het onderzoek plaatsvindt volgens het goedgekeurde protocol, *Good Clinical Practice* en andere relevante wettelijke eisen. Ook wordt de juistheid van onderzoeksgegevens gecontroleerd en geverifieerd aan de hand van bron-documenten. Monitoring kan helpen

om procedurele fouten - die in potentie kunnen leiden tot een onveilig situatie voor proefpersonen - te ondervangen en kan bijdragen aan de kwaliteit van de uiteindelijke onderzoeksresultaten.

Onafhankelijke monitor

De verrichter van het onderzoek is verantwoordelijk voor de monitoring en zorgt voor een onderzoekspecifiek monitoringplan. Een onafhankelijk en gekwalificeerde monitor voert dit plan vervolgens uit. De frequentie en intensiteit van de monitoring zijn afhankelijk

Consortiumstudies pijler Voortplantingsgeneeskunde

Studie	Inclusies	Vraagstelling	Populatie
ALIFE2	Beoogd: 399 Behaald: 103	Verkleint LMWH de kans op een nieuwe miskraam?	Vrouwen tussen de 18-42 jaar met twee of meer onverklaarde miskramen en erfelijke trombofilie
ANTARTICA2	Beoogd: 1464 Behaald: 409	Geeft een natuurlijke cyclus meer zwangerschappen dan een gemodificeerde cyclus?	Vrouwen die gepland worden voor een cryo-cyclus
CoSy	Beoogd: 1164 Behaald: 550	Verhoogt een nieuw online interactief en educatief programma (Zin en Zwanger) de doorgaande zwangerschapskans?	Koppels met onverklaarde subfertiliteit en een goede Hunault prognose ($\geq 30\%$)
MEDIUM 2	Beoogd: 1980 Behaald: 539	Welk kweekmedium leidt tot de grootste kans op een levend geboren kind?	Subfertiële koppels welke IVF of ICSI ondergaan
SCRATCH-OFO	Beoogd: 792 Behaald: 70	Vergroot endometrium- <i>scratching</i> de kans op spontane zwangerschap?	Koppels met onbegrepen subfertiliteit en een goede prognose
SELECTIMO	Beoogd: 1740 Behaald: 1341	Verhoogt <i>time-lapse</i> monitoring de slagingskans van de IVF behandeling?	Vrouwen die in aanmerking komen voor de 1 ^e , 2 ^e , 3 ^e , IVF of ICSI behandeling
T4-LIFE	Beoogd: 240 Behaald: 182	Is toedienen van levothyroxine zinvol?	Vrouwen met herhaalde miskraam (2 of meer) en schildklier auto-immuniteit (aanwezigheid TPO-antistoffen)
TOF	Beoogd: 1200 Behaald: 105	Welk embryotransfer beleid bij een IVF-ICSI behandeling is het effectiefst?	Vrouwen jonger dan 43 jaar met een 1 ^e , 2 ^e , 3 ^e IVF of ICSI behandeling waarbij 4 of meer embryo's op dag 2 na eicelpunctie beschikbaar zijn
FOAM	Beoogd RCT1: 1081 Beoogd RCT2: 82 Behaald: 1159	Is een hysterosalpingo-foamsonografie (HyFoSy, FOAM-echo) evengoed als een hysterosalpingogram (HSG) om de doorgankelijkheid van de tubae te testen bij subfertiële vrouwen? Hierbij wordt ook gekeken naar de kosteneffectiviteit	Subfertiële vrouwen tussen de 18-41 jaar, met een indicatie voor tuba testen in het kader van het oriënterend fertiliteitsonderzoek

Afkortingen: hCG *humaan choriongonadotrofine*; IVF *in-vitrofertilisatie*; ICSI *Intra Cytoplasmatische Spermia Injectie*; LH *luteïniserend*

onderzoek: wat komt daar bij kijken? Deel 3

van de risicoinfschatting van het onderzoek. Tijdens *on-site monitoring* wordt het deelnemende centrum bezocht door de monitor. Er wordt daarbij onderscheid gemaakt tussen een initiatievisite vóór de start van het onderzoek, een of meerdere monitoring visites tijdens het onderzoek en een *close out* visite als op de onderzoekslocatie de laatste deelnemer aan het onderzoek de laatste onderzoekshandeling heeft ondergaan.

Ondersteuning

De bevindingen van de monitor worden vastgelegd in een *monitoring visit report* en opgestuurd naar de verrichter en de hoofdonderzoeker van het centrum waar de visite heeft plaatsgevonden. Afhankelijk van de aard en ernst van de bevindingen moeten deze binnen een bepaalde termijn worden opgelost. De lokale hoofdonderzoeker is hiervoor verantwoordelijk. Monitoringactiviteiten vragen wel ondersteuning op de onderzoekslocatie. Als u een monitor op

bezoek krijgt, houd er dan rekening mee dat hij/zij een werkplek en toegang tot de *Investigator Site File* en het (elektronisch) patiëntendossier (E)PD moet hebben. Vaak zijn er specifieke *monitor-accounts* in ziekenhuizen zodat het EPD van studiepatiënten ingezien kan worden. Organiseer dit tijdig: soms is het noodzakelijk dat de monitor een tijdelijke gastaanstelling voor één dag krijgt. De monitor tekent een geheimhoudingsverklaring voor het inzien van de patiëntgegevens.

Opzet	Interventie vs. controle	Primaire uitkomstmaat
Internationale multicenter RCT	LMWH vs. geen LMWH tijdens de zwangerschap	Aantal levend geboren kinderen
Multicenter RCT met kosteneffectiviteitsanalyse	Thuismonitoring met LH-tests vs. ziekenhuismonitoring met een vaginale echo en hCG-injectie	Doorgaande zwangerschap per vrouw per gestarte embryo transferecyclus
Multicenter RCT	Zin en Zwanger programma gedurende 6 maanden vs. expectatief beleid gedurende 6 maanden	Doorgaande zwangerschap
Dubbel geblindeerde multicenter RCT	Vergelijking van twee commercieel verkrijgbare kweekmedia ('Vitrolife G5' en 'CSCM')	Aantal levend geboren kinderen
Niet-geblindeerde multicenter RCT met kosteneffectiviteitsanalyse	Eenmalig endometrium <i>scratching</i> in de luteale fase gevolgd door afwachtend beleid vs. alleen afwachtend beleid	Cumulatief aantal levend geboren
Multicenter RCT met drie armen (a, b, c)	(a) Ononderbroken embryokweek en embryoselectie mbv <i>time-lapse</i> monitoring icm morfologie, of (b) ononderbroken embryokweek en embryoselectie mbv morfologie vs. (c) standaard embryokweek en embryoselectie mbv morfologie	Doorgaande zwangerschappen na plaatsing van een embryo uit de verse cyclus en cumulatief binnen 1 jaar (incl. cryo embryo transfers)
Multicenter dubbel-geblindeerde RCT	Pre-conceptioneel levothyroxine suppletie vs. placebo	Aantal levend geboren kinderen
Multicenter RCT	Plaatsing van embryo tijdens het blastocyst stadium (dag 5 na bevruchting) vs. plaatsing van embryo tijdens het klievingsstadium (dag 3 na bevruchting)	Cumulatief percentage levend geboren kinderen per gestarte IVF/ICSI-cyclus
Multicenter, prospectieve studie met twee embedded RCTs	Alle patiënten ondergaan in een gerandomiseerde volgorde zowel een FOAM-echo en HSG (RCT1). Bij discordante resultaten HSG en FOAM-echo zullen patiënten gerandomiseerd worden voor een beleid gebaseerd op de uitslag van het HSG of op de uitslag van de FOAM-echo (RCT2). Indien bij de te volgen tubatest unilaterale of bilaterale doorgankelijkheid van de tubae gezien wordt, zal beleid worden gemaakt aan de hand van het prognostisch model van Hunault. Indien er bij de te volgen tubatest bilaterale occlusie wordt gezien, zal er een diagnostische laparoscopie plaatsvinden	Doorgaande zwangerschappen, leidend tot levend geboren kinderen twaalf maanden na inclusie. Tevens wordt de kosteneffectiviteit onderzocht

hormoon; LMWH Low-molecular-weight heparin; RCT randomised controlled trial. Behaalde aantal inclusies per 05-08-2019.



dr. Floor
Vernooij &
dr. Rafli van
de Laar
redacteurs

Het effect van HPV vaccinatie

Het doel van HPV-vaccinatie is het voorkomen van baarmoederhalskanker. Ook het voorkomen van morbiditeit ten gevolge van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) en andere HPV-gerelateerde afwijkingen is zeer wenselijk. In een Schotse en Nederlandse studie werd al aangetoond dat vaccinatie van 12-13-jarige meisjes met een bivalent vaccin leidde tot het bijna verdwijnen van infecties met HPV-type 16 en 18 in de jaren volgend op vaccinatie.^{1,2} Recent werd in de BMJ vanuit de Schotse groep gepubliceerd over het effect van vaccinatie op het voorkomen van CIN-lesies bij jonge vrouwen op 20-jarige leeftijd.

In Schotland wordt in een centrale database van elke vrouw de uitkomsten van de landelijke screening op baarmoederhalskanker en de vaccinatiestatus vastgelegd. Zo is het mogelijk om groepen gevaccineerde en niet-gevaccineerde vrouwen te vergelijken ten aanzien van het optreden van cytologische en histologische afwijkingen ten tijde van het eerste screeningsmoment op 20-jarige leeftijd. In de studie werd dit gedaan voor niet-gevaccineerde vrouwen geboren in 1988 of 1989, vrouwen geboren in de periode 1990-1994 die rond hun zestiende een inhaalvaccinatie kregen en vrouwen die geboren waren in 1995 of 1996 en die in het reguliere programma op 12- of 13-jarige leeftijd gevaccineerd werden.

In totaal lieten 138.692 vrouwen, geboren tussen 1988 en 1996 een papsmeer verrichten op 20-jarige leeftijd. Het aantal cytologische en histologische afwijkingen nam af na introductie van HPV-vaccinatie in. Bij niet-gevaccineerde vrouwen geboren in 1988 werden 0,59% (0,48-0,71) CIN-3-lesies gevonden versus 0,06% (0,04-0,11) in gevaccineerde vrouwen geboren in 1995-1996. Dit is een reductie van CIN-3-lesies van 89%. Een lagere vaccinatieleeftijd toonde een hogere vaccinatie-effectiviteit: 86% minder CIN-3-lesies bij vrouwen gevaccineerd op 12-13 jarige leeftijd versus 51% bij vrouwen gevaccineerd op 17-jarige leeftijd. Er waren aanwijzingen

voor afname van het aantal CIN-3-lesies in ongevaccineerde vrouwen geboren in 1995-1996. De vaccinatiegraad in de groep vrouwen geboren in 1995 of 1996 was echter hoog: meer dan 85% ontving drie vaccinaties in hun twaalfde en dertiende jaar. In Nederland zal met een lagere vaccinatiegraad het effect op het voorkomen van hooggradige CIN-lesies en baarmoederhalskanker bij gevaccineerde en niet-gevaccineerde vrouwen voorlopig kleiner zijn. Daarnaast moet het effect van HPV-vaccinatie op langere termijn nog beschreven worden. De uitkomsten van deze grote Schotse *population based* studie bieden in ieder geval een impuls om het Nederlandse vaccinatieprogramma te optimaliseren. *RvdL*

Referenties

- 1 Kavanagh *et al.* *Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7 year cross-sectional study.* *Lancet Infect Dis* 2017; 17:1293-302.
- 2 Donken R *et al.* *High effectiveness of the bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine against incident and persistent HPV infections up to 6 years after vaccination in young Dutch women.* *J Infect Dis* 2018; 217:1597-89.
- 3 Palmer T, *et al.* *Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study.* *BMJ* 2019; 365: 11161

Lymfadenectomie bij hoogstadium-ovariumcarcinoom: de LION trial

De behandeling van het hoogstadium-ovariumcarcinoom (FIGO-IIIB-IV) bestaat wereldwijd uit een combinatie van chirurgie en chemotherapie. Naast het standaard wegnemen van de uterus, adnexe en tenminste het infracolicale deel van het omentum wordt tijdens debulkingchirurgie getracht alle zichtbare tumor te verwijderen (oncoline.nl). In tegenstelling tot in ons omringende landen wordt in Nederland hierbij niet standaard een lymfadenectomie verricht.

Recent werden de resultaten van de *Lymphadenectomy in ovarian neoplasms (LION) trial* gepubliceerd in de NEJM. Dit betrof een Europese multi-

centerstudie die onderzocht of er overlevingswinst was bij patiënten met een hoogstadiumovariumcarcinoom bij wie een lymfadenectomie werd verricht tijdens primaire complete debulkingchirurgie. Voorafgaand en tijdens chirurgie mochten er bij de geïncludeerde patiënten geen aanwijzingen zijn voor lymfekliermetastasen. Bij 323 patiënten werd een pelviene en para-aortale lymfadenectomie verricht waarbij mediaan 57 klieren werden verwijderd. In 55,7% van de klieren bleken microscopisch metastasen aanwezig. Bij 324 patiënten werd geen lymfadenectomie verricht. Er was geen verschil in mediane overleving in beide groepen, 65,5 maanden versus 69,2 maanden (HR om dood te gaan in de lymfadenectomiegroep, 1,06; 95% BI 61,2-74,8, p=0,65). Er waren wel significant meer postoperatieve complicaties en overlijden binnen 60 dagen (3,1 vs. 0,9%; p = 0,049) in de lymfadenectomiegroep. Geconcludeerd kan dus worden dat de uitkomst van een macroscopisch complete tumorsectie niet verbeterd door het verwijderen van lymfeklieren met of zonder microscopische lymfekliermetastasen. Patiënten leven niet langer en de kwaliteit van leven neemt zelfs af. Daarin is in Nederland dus al eerder een goede keuze gemaakt. *RvdL*

Referentie

- P. Harter *et al.* *A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms.* *N Engl J Med* 2019; 380:822-32

Nachtdiensten en zwangerschapsuitkomst

Wat is de invloed van het doen van nachtdiensten door zwangeren op de uitkomsten van hun zwangerschap? Over die vraag zijn recent twee grote, Deense cohortstudies verschenen. Beide studies maakten gebruik van de *Danish Working Hour Database* waarin de werkuren van alle Deense ziekenhuismedewerkers worden vastgelegd. In tegenstelling tot eerdere studies, waar de informatie over soort diensten werd verzameld door de vrouwen hier achteraf naar te vragen, kon in deze studies de expositie aan nachtdiensten dus zeer nauwkeurig worden bepaald. Begtrup *et al.* onderzochten alle 22.744

foto Van Beek Images



zwangeren uit dit cohort.¹ Twee of meer nachtdiensten in de voorafgaande week, bleek het risico op miskraam na AD 8 weken met 32% te verhogen. Daarbij was er een dosis-effectrelatie: hoe meer nachtdiensten voor de 22 weken, des te groter de kans op miskramen. Lagere melatonine-spiegels na nachtdiensten zouden deze resultaten kunnen verklaren. Melatonine beïnvloedt, o.a. als vrije radicalen 'vanger', de functie van de placenta. Ook stimuleert melatonine de productie van progesteron. Progesteron remt uterusactiviteit en voorkomt daarmee vroeggeboorte.

De kans op vroeggeboorte bleek echter niet hoger na nachtdiensten in de eerste twee trimesters. Specht *et al.* kwam tot deze conclusie na analyse van de zwangerschapsuitkomsten van alle 16.501 vrouwen die na AD 23 bevielden.² Hoewel geruststellend, concluderen de auteurs dat er wel enige *healthy worker bias* was in hun studie. De vrouwen die nachtdiensten deden, waren namelijk jonger, hadden een hoger sociaaleconomische status en rookten minder vaak dan de vrouwen die geen nachtdiensten deden. Correctie voor deze factoren veranderde de conclusies niet, maar er kunnen nog andere (ongecorrigeerde) factoren zijn die een risicoverschil geven tussen de groepen.

In ieder geval lijkt een losse nachtdienst geen kwaad te kunnen. Het doen van twee of meer nachtdiensten is echter ook al vanaf het eerste trimester geassocieerd met een verhoogd risico op miskraam. *FV*

Referenties

1. Begtrup LM, Specht IO, Hammer PEC *et al.* *Night work and miscarriage: a Danish nationwide register-based cohort study.* *Occup Env. Med.* 2019 May;76(5):302-308.
2. Specht IO, Hammer PEC, Flachs EM *et al.* *Night work during pregnancy and preterm birth-A large register-based cohort study.* *PLoS One.* 2019 Apr 18;14(4)

Antibiotica na kunstverlossing?

Minder infecties wanneer er na een kunstverlossing een eenmalige gift antibiotica wordt gegeven, is de conclusie van de Britse ANODE trial.¹ Bijna 3500 vrouwen die na AD 36 een kunstverlossing kregen, werden gerandomiseerd naar eenmalig augmentin IV of placebo. In deze trial onderging maar liefst 65% van de vrouwen een forceps-extractie, een procedure die in Nederland nog maar zelden wordt verricht. De 'risk ratio' van infectie bleek 0,58 (95% BI 0,49-0,69). Er was geen verschil in de incidentie van endometritis tussen de groepen. Er waren wel veel minder perineuminfecties in de augmentin-groep: 6% versus 13% in de controlegroep.

In grote Amerikaanse en Canadese studies is de incidentie van perineuminfecties echter minder dan 1%.^{2,3} Het is niet duidelijk of de incidentie in deze Britse studie zo veel hoger is omdat zij perineum-infectie anders diagnosticeren of omdat zij een ander obstetrisch en/of postpartumbeleid voeren. Het is daarmee de vraag of de resultaten van deze studie naar andere zorgsystemen, zoals Nederland, zijn te extrapoleren. Het lijkt daarom te voorbarig om op

basis van deze studie standaard augmentin na kunstverlossing te geven. *FV*

Referenties

1. Knight M, Chiochia V, Partlett C *et al.* *Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial.* *Lancet.* 2019 Jun 15;393(10189):2395-2403.
2. Allen VM, O'Connell CM, Liston RM, Baskett TF. *Maternal morbidity associated with cesarean delivery without labor compared with spontaneous onset of labor at term.* *Obst Gyne.* 2003 Sep;102(3):77-82
3. Jallad K, Steele SE, Barber MD. *Breakdown of perineal laceration repair after vaginal delivery: a case-control study.* *Female Pelvic Med Recon.* Surg 2016;22(4):276-9.

Onderzoek risicoselectie binnen integrale geboortezorg. Doe mee!

In Nederland wordt middels IGZ ingezet op betere samenwerking. In nieuwe samenwerkingverbanden wordt regionaal geëxperimenteerd met het anders inrichten van risicoselectie: het identificeren van risico's en het bepalen van het geëigende zorgpad. Dit is niet eerder in kaart gebracht. Wij willen inventariseren hoe risicoselectie binnen IGZ is georganiseerd in de verschillende regio's. Met deze gegevens kan de relatie tussen risicoselectie en kwaliteit van zorg worden onderzocht en de zorg worden geoptimaliseerd.

Alle verloskundige praktijken en afdelingen in ziekenhuizen krijgen eind september via e-mail een vragenlijst. Om een goed beeld te krijgen van risicoselectie in de verschillende regio's, is het belangrijk dat zo veel mogelijk vragenlijsten worden ingevuld. Wij hopen ook op úw medewerking.

De studie wordt uitgevoerd door een multidisciplinair team met verloskundigen en gynaecologen van VUmc, RIVM, LUMC en Erasmus MC, i.s.m. de cliëntorganisatie Stichting Kind en Ziekenhuis en zorgverleners van de VSVs van het Amsterdam UMC en Hoorn.

Bahareh Goodarzi MSc
promovenda Midwifery Science
Amsterdam UMC